

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

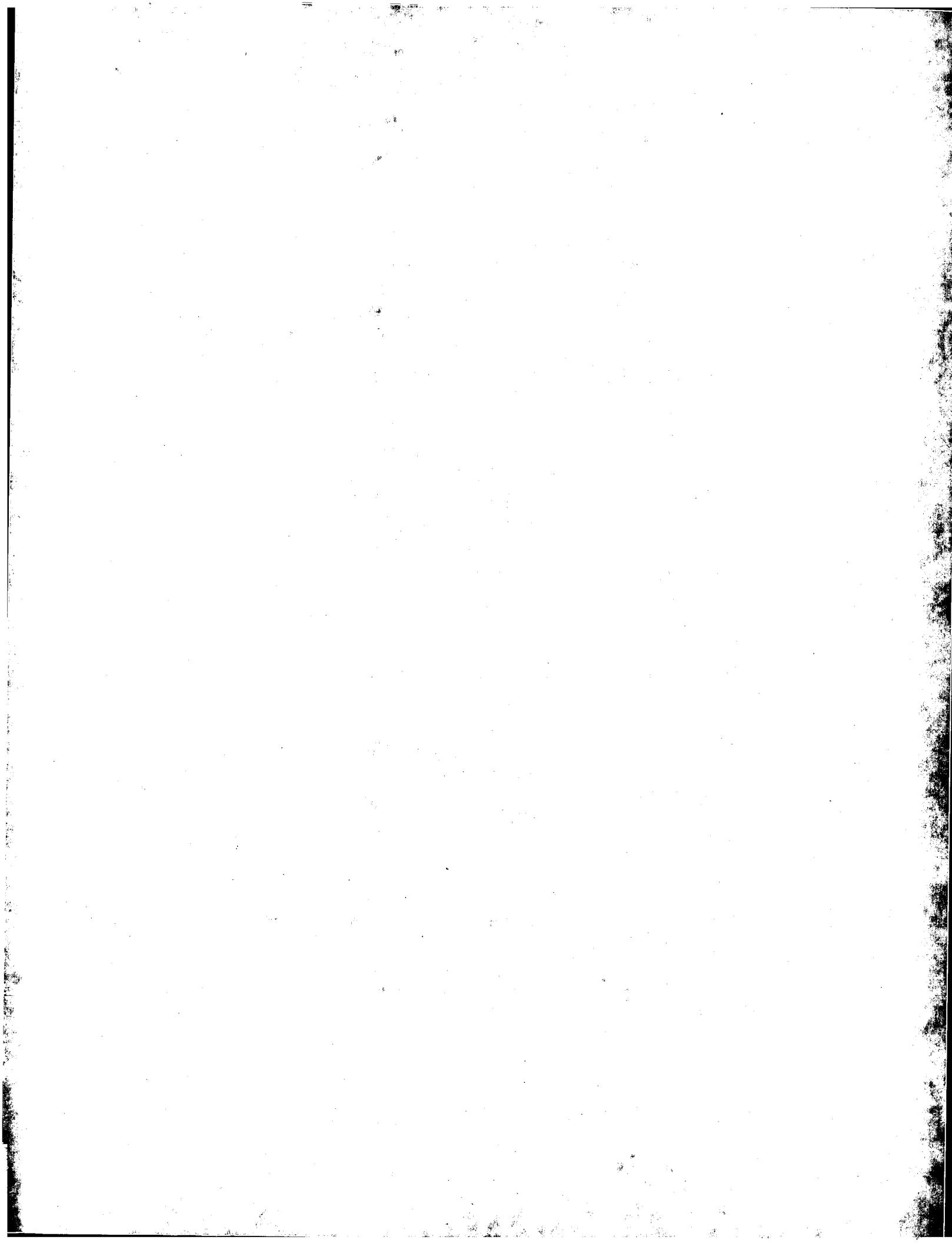
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



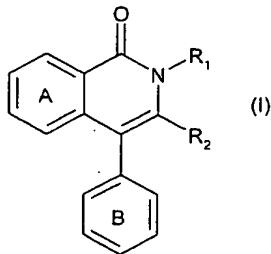
2000-444773/39 TANABE SEIYAKU CO 1998.08.26 1998-240837(+1998JP-240837) (2000.03.07) C07D 217/26, A61K 31/47, 31/495, C07D 401/12, 401/14, 401/06, A61K 31/505 New isoquinoline derivatives having potent phosphodiesterase V inhibiting activity, useful as treating e.g. chronic cardiac insufficiency, angina pectoris and impotence C2000-135481	B02 TANA 1998.08.26 *JP 2000072751-A B(6-D3, 14-D1A, 14-D7, 14-F1B, 14-F1D, 14-F2, 14-F2B, 14-F7, 14-J1A, 14-N7) .5	B0148 JP 2000072751-A+
---	--	---------------------------

#### NOVELTY

Isoquinoline derivatives (I) are new.

#### DETAILED DESCRIPTION

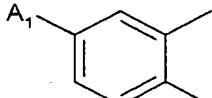
Isoquinoline derivatives of formula (I) and their salts are new.



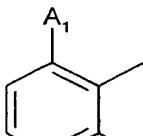
ring A = a group of formula (i) or (ii);  
 A<sub>1</sub> = lower alkoxy optionally substituted with e.g. phenyl;  
 ring B = optionally substituted benzene ring;  
 R<sub>1</sub> = lower alkyl optionally substituted with e.g. pyridyl;  
 R<sub>2</sub> = COOR<sub>3</sub> or CON(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>);  
 R<sub>3</sub> = H or ester residues; and  
 N(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>) = optionally substituted N-containing aliphatic heterocyclic

JP 2000072751-A+

or optionally substituted amino.



(i)



(ii)

#### ACTIVITY

Vasotropic; Cardiant; Hypotensive; Antiarteriosclerotic; Antianginal.

#### MECHANISM OF ACTION

Phosphodiesterase V inhibitor.

#### USE

(I) are useful in the prevention and treatment of circulatory

diseases such as chronic cardiac insufficiency, angina pectoris, impotence, hypertension, arteriosclerosis, and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA).

#### ADVANTAGE

The agents are potent phosphodiesterase V inhibition with low toxicity.

#### EXAMPLE

A mixture of 7-benzyloxy-3-hydroxy-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylic acid (3 g), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (15 ml), N-methylmorpholine (1.04 ml), and 3-aminopropanol (622 micro l) was stirred at 80 °C for 3 hours to give, after extraction and work-up, 7-benzyloxy-(3-hydroxypropyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1(2H)-isoquinoline. This was mixed with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.3 g) and MeI (584 micro l) in DMF (20 ml) and the mixture was stirred overnight at room temperature to give, after work-up and chromatography, 7-benzyloxy-2-(3-hydroxypropyl)-3-methoxycarbonyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1(2H)-isoquinoline (1.62 g). (54pp008DwgNo.0/0)

JP 2000072751-A

2000-444774/39 NIPPON CHEMIPHAR CO 1998.08.28 1998-259261(+1998JP-259261) (2000.03.07) C07D 473/34, A61P 1/16, C07D 473/40	NICM 1998.08.28 *JP 2000072773-A
---	-------------------------------------

Agents for treating liver disease without any serious side effects contain purine derivatives or their analogues as effective component

C2000-135482

Addnl. Data: ZERIA SHINYAKU KOGYO KK (ZERI)

#### NOVELTY

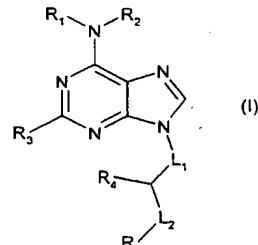
Agents for treating liver disease without any serious side effects comprising purine derivatives or their analogues, are new.

#### DETAILED DESCRIPTION

Agents for treating liver disease contain novel purine derivatives of formula (I-1) or their salts.

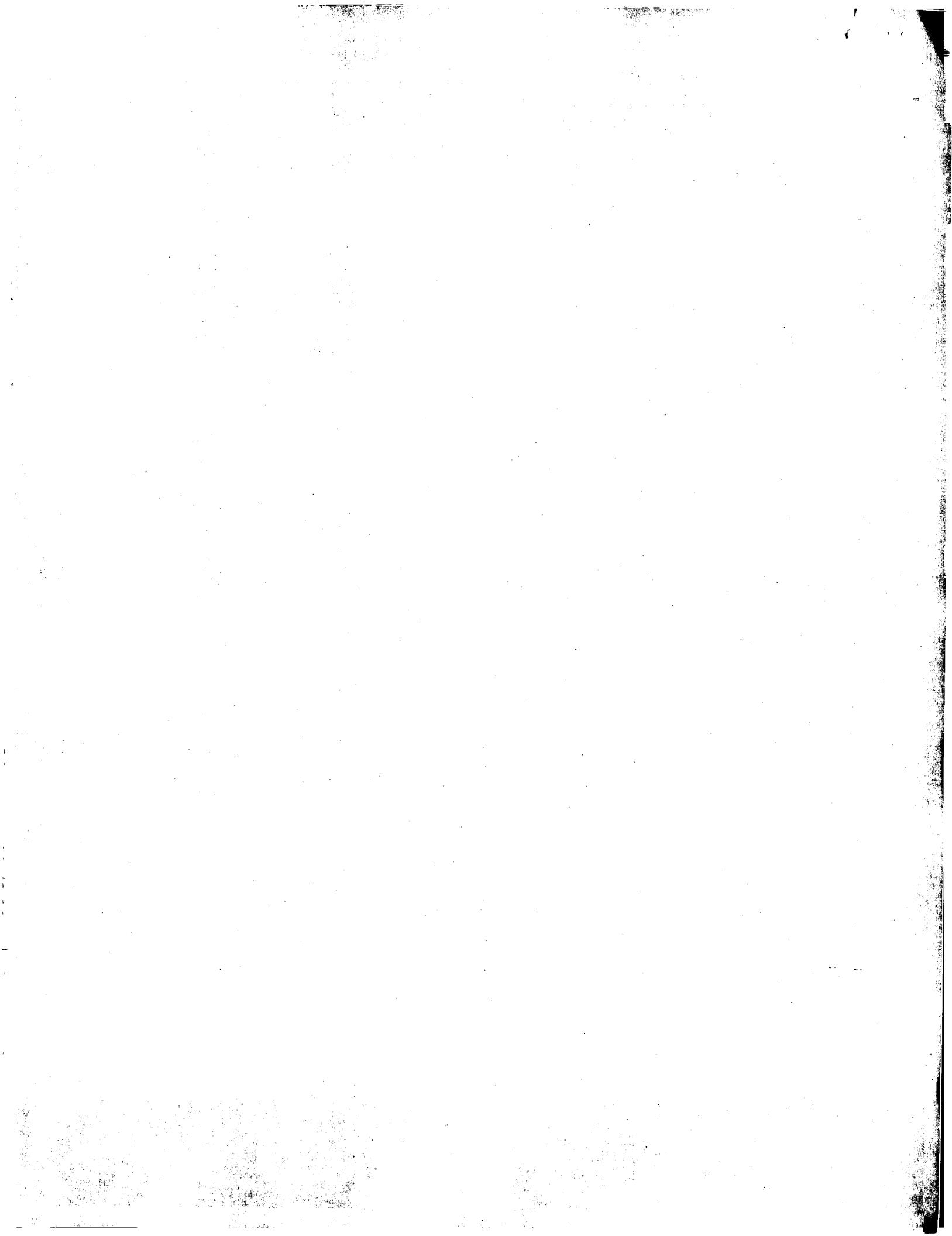
B(6-D9, 14-N12) .2

B0149



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>6</sub>;  
 R<sub>6</sub> = e.g. H, 1-6C alkyl, 6-12C aryl, or heterocyclic;  
 n = 1 to 6;  
 R<sub>3</sub> = H, halo, trifluoromethyl or nitro;  
 R<sub>4</sub> = H or 1-6C alkyl;  
 R<sub>5</sub> = e.g. 6-12C aryl or heterocyclic; and  
 L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> = bond or 1-6C alkylene.

JP 2000072773-A+



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-72751

(P2000-72751A)

(43)公開日 平成12年3月7日(2000.3.7)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト <sup>8</sup> (参考)
C 07 D 217/26		C 07 D 217/26	4 C 03 4
A 61 K 31/47	A E D	A 61 K 31/47	4 C 06 3
31/495	A C D	31/495	4 C 08 6
31/505	A A K	31/505	A A K
	A A M		A A M

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 54 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-240837

(22)出願日 平成10年8月26日(1998.8.26)

(71)出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72)発明者 浮田 辰三

兵庫県神戸市東灘区向洋町中6丁目6番  
611の202

(72)発明者 大森 謙司

埼玉県浦和市元町1丁目16番6号

(72)発明者 池尾 富弘

埼玉県大宮市日進町3丁目286番13号

(74)代理人 100076923

弁理士 畠浦 繁夫

最終頁に続く

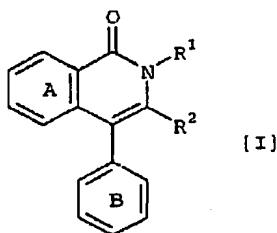
(54)【発明の名称】 イソキノリノン誘導体

(57)【要約】

【課題】 優れたPDE V阻害作用に基づく循環器系疾患の予防・治療剤として有用であるイソキノリノン誘導体を提供するものである。

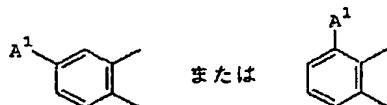
【解決手段】 一般式 [I]

【化1】



(式中、環Aは式：

【化2】



で示されるベンゼン環であり、A¹はカルボキシル基で

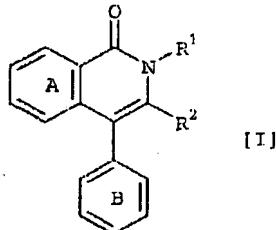
置換されていてもよいフェニル基等で置換された低級アルコキシ基等、環Bは置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は低級アルキル基置換ピリジル基等で置換されてもよい低級アルキル基等、R²は式：-COOR³または式：-CON(R⁴)(R⁵)で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N(R⁴)(R⁵)で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩。

1

## 【特許請求の範囲】

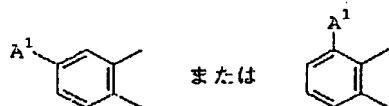
【請求項1】 一般式 [I]

【化1】



(式中、環Aは式：

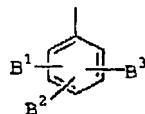
【化2】



で示されるベンゼン環であり、A¹は(1)水酸基または(2)カルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、環Bは置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基、(3)保護されていてもよいアミノ基、(4)アミノ基部分が保護されていてもよい低級アルキルアミノ基または(5)ジ低級アルキルアミノ基、R²は式：-COO R³または式：-CON (R⁴) (R⁵) で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N (R⁴) (R⁵) で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項2】 環Bが式：

【化3】

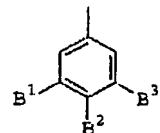


で示されるベンゼン環であり、B¹、B²及びB³は、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 環Bが式：

2

## 【化4】



で示されるベンゼン環であり、B¹及びB³が、同一または異なって低級アルコキシ基、B²が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子、R²が低級アルコキシカルボニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 A¹が(1)水酸基または(2)水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、フェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、R¹が(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、水酸基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基、アミノ基置換低級アルキル基及びカルボキシル基から選ばれる基で置換されたフェニル基、(3)アミノ基、(4)低級アルキルアミノ基または(5)ジ低級アルキルアミノ基である請求項3記載の化合物。

【請求項5】 A¹が水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、フェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、R¹が(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基もしくは水酸基で置換された低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基もしくはアミノ基置換低級アルキル基で置換されたフェニル基または(3)低級アルキルアミノ基である請求項3記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は医薬として有用なcGMP特異的ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害作用[PDE-V阻害作用]を有する新規イソキノリノン誘導体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 一般に、細胞内セカンドメッセンジャーであるcGMPは、生体内的組織に広く分布するホスホジエステラーゼ(PDE)により分解され不活性化されるが、該PDE活性を阻害すると、細胞内のcGMPの濃度が上昇し、その結果、種々の薬理作用、例えば、血管平滑筋弛緩作用、気管支平滑筋弛緩作用等が発現することが知られている。

【0003】 このようなcGMP特異的PDE阻害薬(即ち、PDE-V阻害薬)は、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用等を示す[C. D. Nicholsonら、レンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンシーズ、第12巻、第19頁(1991年)(Trend

s in Pharmacological Sciences)】ことから、PDE V阻害薬は、気管支喘息、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症及び心不全などの治療薬として有用であると考えられている。

【0004】また、近年上記のようなPDE V阻害作用を有する縮合ピリダジン系化合物等が、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、慢性及び急性心不全、肺高血圧症等の予防・治療に有用であることが知られている(特開平8-225541号等)。更に、PDE V阻害作用を有する1-[4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニルスルホニル]-4-メチルピペラジン〔一般名:シルデナフィル(SILDENAFIL)〕が陰茎勃起不全等の疾患の治療に有用であることも報告されている〔Boole 11 Mら、ジャーナル・オブ・ウロロジー、第155巻、第5号、第495A頁(1996年) (Journal of Urology.), Terrell N Kら、バイオオルガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第6巻、第15号、第1819頁(1996年) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters) 及びBallard S Aら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第118巻、第153頁(1996年) (British Journal of Pharmacology)〕。

#### 【0005】

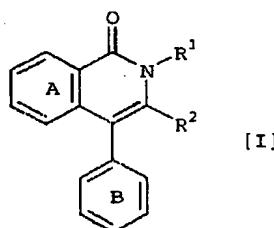
【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れたホスホジエステラーゼV(PDE V)阻害作用を有する新規イソキノリノン誘導体を提供するものである。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

#### 【0007】

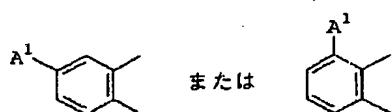
#### 【化5】



【0008】(式中、環Aは式:

#### 【0009】

#### 【化6】



【0010】で示されるベンゼン環であり、A'は

(1) 水酸基または(2)カルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、環Bは置換もしくは非置換ベンゼン環、R'は(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基、(3)保護されていてもよいアミノ基、(4)アミノ基部分が保護されていてもよい低級アルキルアミノ基または(5)ジ低級アルキルアミノ基、R<sup>2</sup>は式: -COOR<sup>3</sup>または式: -CON(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)で示される基であり、R<sup>3</sup>が水素原子またはエステル残基、-N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩に関する。

#### 【0011】

【発明の実施の形態】本発明の目的化合物〔I〕の基R<sup>2</sup>において、式: -COOR<sup>3</sup>で示される基としては、R<sup>3</sup>が水素原子またはベンジル基、ニトロベンジル基、保護されていてもよいアミノベンジル基、低級アルコキシベンジル基等のアリール低級アルキル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の低級アルキル基、シクロペンチル基等のシクロ低級アルキル基、あるいはトリメチルシリルメチル基、tert-ブチルジメチルシリルメチル基等のトリ低級アルキルシリル低級アルキル基の如きエステル残基が挙げられる。このうち、好みいものとしては、R<sup>3</sup>が低級アルキル基、即ち、R<sup>3</sup>が低級アルコキシカルボニル基が挙げられる。また、基R<sup>2</sup>が式: -CON(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)で示される基である場合、-N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)で示される基としては、例えば、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペラジニル基、モノホリノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基の如き置換もしくは非置換含窒素5~6員脂肪族複素環式基、またはイミダゾリル基置換低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、アミノ基の如き置換もしくは非置換アミノ基が挙げられる。

【0012】本発明の化合物〔I〕の環Bとしては、同一または異なる1~4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式: R<sup>6</sup>- (CO)<sub>n</sub>-O-で示される基であって、R<sup>6</sup>は置換もしくは非置換低級

5

アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、nは0または1である基が挙げられる。

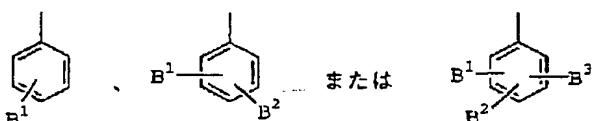
【0013】環Bが、式:  $R^6 - (CO) n - O -$  で示される置換基を有する場合、かかる基  $R^6$  の具体例としては、(1) 水酸基置換低級アルキル基、低級アルキル基、オキソ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい5~10員單環もしくは二環式複素環式基；低級アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルピペラジンカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい6~10員單環式もしくは二環式アリール基；シアノ基；カルボキシル基；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；低級アルコキシ基；水酸基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基；シクロ低級アルキル基；及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(2) 低級アルキル基、シアノ基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい5~10員單環もしくは二環式複素環式基が挙げられる。

【0014】また当該6~10員單環式もしくは二環式アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、5~10員單環もしくは二環式複素環式基としては、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基、フタラジニル基等が挙げられる。

【0015】本発明の化合物における環Bの好ましい例としては、例えば、環Bが、式:

【0016】

【化7】



【0017】示されるベンゼン環であり、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>及

10

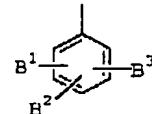
6

びB<sup>3</sup>は、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルキレンジオキシ基が挙げられる。

【0018】上記の環Bのうち、より好ましい例としては、例えば、環Bが、式:

【0019】

【化8】

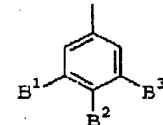


20

【0020】示されるベンゼン環であり、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>及びB<sup>3</sup>は、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子が挙げられ、さらに好ましい例としては、例えば、環Bが、式:

【0021】

【化9】



30

【0022】示されるベンゼン環であり、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>及びB<sup>3</sup>は、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子が挙げられる。

40

【0023】上記本発明の目的化合物〔I〕が保護されたアミノ基を有する場合は、当該アミノ基の保護基としては、例えば、置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基等が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、tert-ブロキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。このうち好ましいものとしては、置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基及びtert-ブロキシカルボニル基が挙げられる。

【0024】更に本発明の目的化合物〔I〕が保護された水酸基を有する場合は、当該水酸基の保護基としては、置換もしくは非置換アリール低級アルキル基、アシリル基等の慣用の保護基を挙げることができる。このうち好ましいものとしては、例えば、ベンジル基、フェニチル基等の如き非置換アリール低級アルキル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基、ベンゾイル基等のアシリル基が挙げられる。

【0025】本発明の目的化合物〔I〕のうち、好ましい化合物としては、アリール基がフェニル基、インダニ

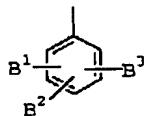
50

ル基またはナフチル基であり、複素環式基がピペラジニル基、ピラニル基、モルホリノ基、インダゾリル基、ピロリジニル基、インドリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、チオモルホリノ基、ピロリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、イソオキサゾリル基またはピペリジル基であり、含窒素脂肪族複素環式基がピペラジニル基またはモルホリノ基である化合物が挙げられる。

【0026】本発明の目的化合物のうち、より好ましい化合物としては、A'が(1)水酸基または(2)カルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、環Bが式：

【0027】

【化10】

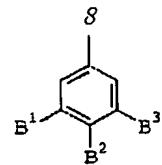


【0028】で示されるベンゼン環であり、B'、B<sup>2</sup>及びB<sup>3</sup>は、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子、R'が(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基、(3)保護されていてもよいアミノ基、(4)アミノ基部分が保護されていてもよい低級アルキルアミノ基または(5)ジ低級アルキルアミノ基、R<sup>2</sup>が低級アルコキシカルボニル基である化合物が挙げられる。

【0029】本発明の目的化合物〔I〕のうち、さらに好ましい化合物としては、A'が(1)水酸基または(2)カルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、環Bが式：

【0030】

【化11】

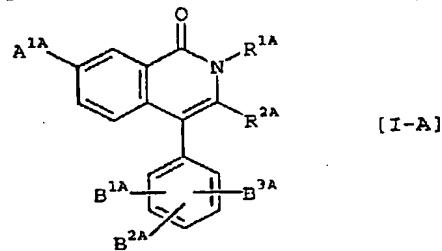


【0031】で示されるベンゼン環であり、B'及びB<sup>3</sup>が、同一または異なって低級アルコキシ基、B<sup>2</sup>が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子、R'が(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基、(3)保護されていてもよいアミノ基、(4)アミノ基部分が保護されていてもよい低級アルキルアミノ基または(5)ジ低級アルキルアミノ基、R<sup>2</sup>が低級アルコキシカルボニル基である化合物が挙げられる。

【0032】また、本発明の目的化合物〔I〕のうち、他の好ましい化合物としては、一般式〔I-A〕

【0033】

【化12】



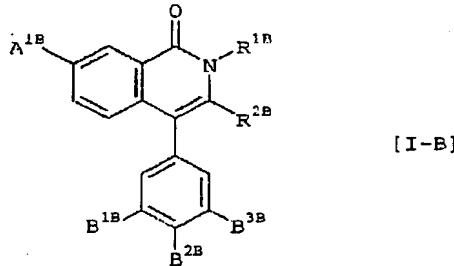
【0034】(式中、A<sup>1A</sup>は(1)水酸基または(2)カルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、B<sup>1A</sup>、B<sup>2A</sup>及びB<sup>3A</sup>は、同一または異なる、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子、R<sup>1A</sup>は(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基、(3)保護されていてもよいアミノ基、(4)アミノ基部分が保護されていてもよい低級アルキルアミノ基または(5)ジ低級アルキルアミ

ノ基、R<sup>2A</sup>は低級アルコキシカルボニル基を表す。)である化合物があげられる。

【0035】上記化合物【I-A】のうち、好ましい化合物としては、一般式【I-B】

【0036】

【化13】

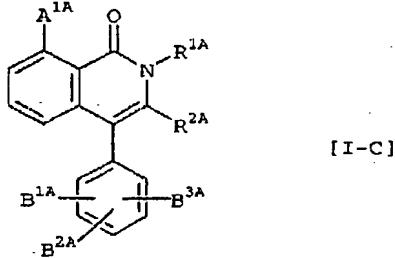


【0037】(式中、A<sup>1C</sup>は(1)水酸基または(2)カルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、B<sup>1C</sup>、B<sup>2C</sup>及びB<sup>3C</sup>は同一または異なって、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子、R<sup>1C</sup>は(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基、(3)アミノ基、(4)アミノ基部分が保護されていてもよい低級アルキルアミノ基または(5)ジ低級アルキルアミノ基、R<sup>2C</sup>は低級アルコキシカルボニル基を表す。)である化合物があげられる。

【0038】さらに、本発明の目的化合物【I】のうち、他の好ましい化合物としては、一般式【I-C】

【0039】

【化14】

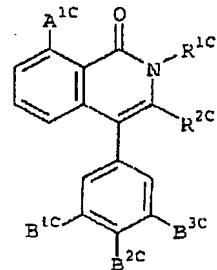


【0040】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)である化合物があげられる。

【0041】上記化合物【I-C】のうち、好ましい化合物としては、一般式【I-D】

【0042】

【化15】



【0043】(式中、A<sup>1C</sup>は(1)水酸基または(2)フェニル基及びピリジル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、B<sup>1C</sup>、B<sup>2C</sup>及びB<sup>3C</sup>は同一または異なって低級アルコキシ基、R<sup>1C</sup>は(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、水酸基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基及び保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基から選ばれる基で置換されたフェニル基、(3)保護されていてもよいアミノ基、(4)アミノ基部分が保護されていてもよい低級アルキルアミノ基または(5)ジ低級アルキルアミノ基、R<sup>2C</sup>は低級アルコキシカルボニル基を表す。)である化合物があげられる。

【0044】本発明の目的化合物【I】のうち、薬効上好ましい化合物としては、A<sup>1</sup>が(1)水酸基または(2)水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、フェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、B<sup>1</sup>及びB<sup>3</sup>が、同一または異なって低級アルコキシ基、B<sup>2</sup>が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子、R<sup>1</sup>が(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、水酸基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基、アミノ基置換低級アルキル基及びカルボキシル基から選ばれる基で置換されたフェニル基、(3)アミノ基、(4)低級アルキルアミノ基または(5)ジ低級アルキルアミノ基、R<sup>2</sup>が低級アルコキシカルボニル基である化合物が挙げられる。

【0045】本発明の目的化合物【I】のうち、より薬効上好ましい化合物としては、A<sup>1</sup>が水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、フェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基及びピラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、B<sup>1</sup>及びB<sup>3</sup>が、同一または異なって低級アルコキシ基、B<sup>2</sup>が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子、R<sup>1</sup>が(1)低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基もしくは水酸基で置換された低級アルキル基、(2)低級アルコキシ基もしくはアミノ基置換低級アルキル基で置換されたフェニル基または(3)低級アルキルアミノ基、R<sup>2</sup>が低級アルコ

11

キシカルボニル基である化合物が挙げられる。

【0046】本発明の目的化合物〔I〕のうち、基A<sup>1</sup>の具体例としては、水酸基、3-カルボキシベンジルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-ピリジルメトキシ基、3-ピリジルメトキシ基、(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ基、2-ピラジニルメトキシ基、2-ピリミジニルメトキシ基、(2-メチルピリミジン-4-イル)メトキシ基及び(4-メチルピリミジン-6-イル)メトキシ基が挙げられ、これらのうち、ベンジルオキシ基、2-ピリジルメトキシ基、(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ基、2-ピラジニルメトキシ基、2-ピリミジニルメトキシ基、(2-メチルピリミジン-4-イル)メトキシ基及び(4-メチルピリミジン-6-イル)メトキシ基が好ましく、ベンジルオキシ基、2-ピリジルメトキシ基、(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ基、2-ピラジニルメトキシ基及び2-ピリミジニルメトキシ基がより好ましい。基B<sup>1</sup>及び基B<sup>3</sup>の具体例としては、メトキシ基が挙げられる。基B<sup>2</sup>の具体例としては、メチル基、メトキシ基及び塩素原子が挙げられる。基R<sup>1</sup>の具体例としては、メチル基、エチル基、(2-メチルピリジン-3-イル)メチル基、(6-メチルピリジン-3-イル)メチル基、(2-メチルピリジン-4-イル)メチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、2-カルボキシエチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-tert-ブロトキシカルボニルエチル基、2-カルバモイルエチル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-ヒドロキシメチルフェニル基、4-(tert-ブロトキシカルボニルアミノメチル)フェニル基、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)フェニル基、4-アミノメチルフェニル基、3-カルボキシフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、アミノ基、tert-ブロトキシカルボニルアミノ基、メチルアミノ基、N-tert-ブロトキシカルボニル-N-メチルアミノ基及びジメチルアミノ基が挙げられ、これらのうち、メチル基、エチル基、(2-メチルピリジン-3-イル)メチル基、(6-メチルピリジン-3-イル)メチル基、(2-メチルピリジン-4-イル)メチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-カルボキシエチル基、2-カルバモイルエチル基、4-アミノメチルフェニル基、3-カルボキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、アミノ基、メチルアミノ基及びジメチルアミノ基が好ましく、メチル基、エチル基、(2-メチルピリジン-3-イル)メチル基、(6-メチルピリジン-3-イル)メチル基、(2-メチルピリジン-4-イル)メチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル

10

基、3-ヒドロキシプロピル基、4-アミノメチルフェニル基、3-メトキシフェニル基及びメチルアミノ基がより好ましく、(2-メチルピリジン-3-イル)メチル基、(6-メチルピリジン-3-イル)メチル基、(2-メチルピリジン-4-イル)メチル基、4-ピリジルメチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-アミノメチルフェニル基、3-メトキシフェニル基及びメチルアミノ基がさらに好ましい。基R<sup>2</sup>の具体例としては、メトキシカルボニル基が挙げられる。

10

【0047】本発明の目的化合物〔I〕は、環A及び環B上の置換基及び/またはR<sup>1</sup>が不斉原子を有する場合、当該不斉原子に基づく光学異性体として存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体及びその混合物のいずれをも含むものである。

20

【0048】本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、cGMP特異的PDE阻害作用、特に優れた選択的ホスホジエステラーゼV(PDE V)阻害作用を有し、PDE V阻害作用に基づき、優れた血管拡張作用、肺動脈圧低下作用、陰茎内圧上昇作用、摘出血管弛緩作用、海綿体弛緩作用、血管平滑筋増殖抑制作用、心肥大抑制作用、血小板凝集抑制作用等を示す。

30

【0049】従って、本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩は、慢性心不全、狭心症、陰茎勃起不全、高血圧症、肺高血圧症、動脈硬化、PTCA後再狭窄等の予防・治療剤として有用な医薬化合物であり、かつ、副作用をほとんど示さず、低毒性であるという特長を有するため、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

40

【0050】本発明の目的化合物〔I〕は、遊離の形でも、また、薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。化合物〔I〕の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩)が挙げられる。

【0051】本発明の目的化合物〔I〕またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

【0052】本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

50

【0053】本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通

13

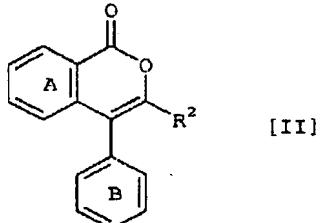
常、1日当たり約0.0001~0.5mg/kg、とりわけ約0.0005~0.1mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約0.001~30mg/kg、とりわけ約0.05~10mg/kg程度とするのが好ましい。

【0054】本発明の目的化合物〔I〕は、下記〔A法〕または〔B法〕によって製造することができる。

【0055】〔A法〕本発明の目的化合物〔I〕は、一般式〔I I〕

【0056】

【化16】



【0057】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるイソクマリン誘導体またはその塩と、一般式〔I I I〕

【0058】

【化17】

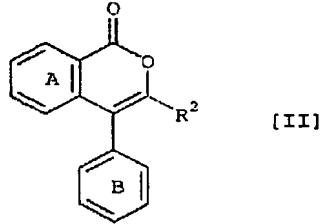


【0059】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【0060】〔B法〕本発明の目的化合物〔I〕は、一般式〔I I〕

【0061】

【化18】



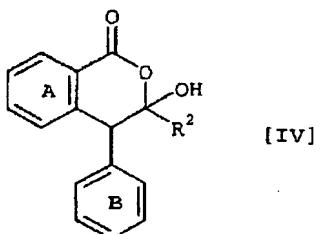
10

14

\*【0062】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるイソクマリン誘導体またはその塩を加水分解反応に付して、一般式〔I V〕

【0063】

【化19】



【0064】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、次いで、当該生成物〔I V〕と、一般式〔I I I〕

【0065】

【化20】

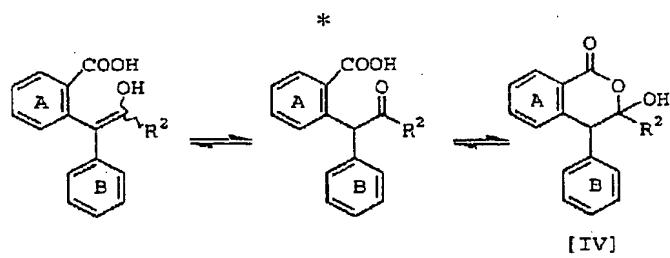


【0066】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。なお、一般式〔I V〕で示される化合物は、溶液中では次の構造を有する互変異性体

【0067】

【化21】

30



【0068】として存在する。

【0069】これら〔A法〕及び〔B法〕で得られる化合物〔I〕は、所望により、その薬理的に許容しうる塩とすることができる。

【0070】上記〔A法〕及び〔B法〕は以下のように

して実施することができる。

【0071】〔A法〕イソクマリン誘導体〔I I〕とアミン化合物〔I I I〕またはその塩との反応は、溶媒中または無溶媒で実施することができる。溶媒としては、酢酸、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメ

50

15

チルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、N-メチルピロリドン、キシレン、ジクロロエタン等の溶媒を用いることができる。本反応は、20～150℃、とりわけ、40～130℃で好適に進行する。

【0072】(B法)イソクマリン誘導体【I】の加水分解反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～80℃、とりわけ5～60℃で好適に進行する。

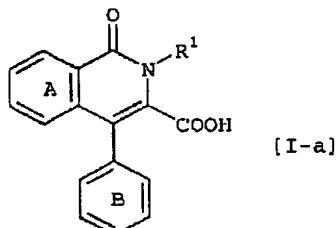
【0073】化合物【IV】とアミン化合物【III】との反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、適当な溶媒中または無溶媒で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を好適に用いることができる。溶媒としては、本反応を阻害しない上記【A法】で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、20～140℃、とりわけ30～100℃で好適に進行する。

【0074】また上記【A法】及び【B法】で用いられるアミン化合物【III】のR'がアミノ基或いはアミノ基を含む置換基である場合は、当該アミノ基に保護基(例えば、tert-ブロキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の如き置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基、ホルミル、アセチル基、プロピオニル基等の如き低級アルカノイル基等)を導入してから本反応を実施するのが望ましい。

【0075】上記【A法】及び【B法】で得られる化合物【I】の基-COO<sup>31</sup>がカルボキシル基である化合物、即ち、一般式【I-a】

【0076】

【化22】



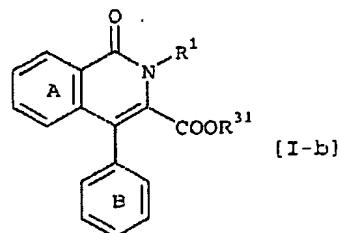
【0077】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は常法でエステル化することにより、一般式【I-b】

【0078】

【化23】

(9)

16



【0079】(式中、R<sup>31</sup>はエステル残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される目的化合物に変換することができる。例えば、化合物【I-b】は、化合物【I-a】とアルキル化剤とを、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより製することができる。脱酸剤としては、水酸化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属等の無機塩基、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等の有機塩基を好適に用いることができる。アルキル化剤としては、ジアゾメタン、ジアゾエタン等のジアゾアルカン、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル等の硫酸ジアルキル、ヨウ化メチル、臭化メチル、臭化エチル等のアルキルハライド、トリメチルシリルジアゾメタン等のトリ低級アルキルシリルジアゾアルカン、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド等のアリール低級アルキルハライド等が挙げられる。アルキル化剤として硫酸ジアルキル、アルキルハライドまたはアリール低級アルキルハライドを使用する場合は、脱酸剤を化合物【I-a】に対して、通常1～5当量、好ましくは1～2当量用いることができる。本反応は、0～60℃、とりわけ5～40℃で好適に進行する。また、アルキル化剤としてジアゾアルカンを使用する場合、化合物【I-a】に対して、通常1～5当量、好ましくは、1～2当量用いることができる。本反応は、0～50℃、とりわけ5～30℃で好適に進行する。なお、-COOR<sup>31</sup>がメトキシカルボニル基である化合物【I-b】は、前記の方法において、アルキル化剤としてトリメチルシリルジアゾメタンを用いれば、緩和な条件下で製造することができる。溶媒としては、水の他、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0080】また化合物【I-b】は、化合物【I-a】と酸性条件下、メタノール、エタノール、プロパンオール、ブタノール等の低級アルコールや、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等のアリール低級アルコ

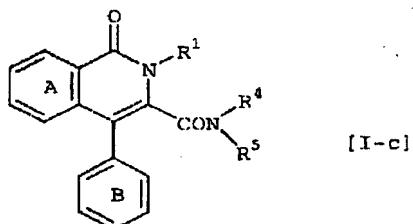
ールと反応させることにより製することもできる。酸としては、硫酸、塩化水素、p-トルエンスルホン酸等を化合物〔I-a〕に対して、通常、0.01~2.0当量、好ましくは、0.1~1.0当量用いることができる。本反応は、該アルコール中、加熱還流下で好適に進行する。

【0081】ここで、上記化合物〔I-a〕が、3位カルボキシル基以外に、1個以上のカルボキシル基またはモノ置換もしくは非置換アミノ基を有する化合物である場合には、同化合物を上記アルキル化剤と反応させることにより、該カルボキシル基がアルキル化された対応化合物或いは該アミノ基がモノーもしくはジ低級アルキルアミノ基に変換された化合物に変換することもできる。

【0082】また、基R<sup>2</sup>が、式: -CON(R<sup>1</sup>)(R<sup>5</sup>)で示される基である目的化合物〔I〕、即ち、一般式〔I-c〕

【0083】

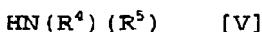
【化24】



【0084】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、一般式〔I-a〕で示される化合物と、一般式〔V〕

【0085】

【化25】



【0086】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアミン化合物とを縮合剤の存在下反応させるか、或いは、化合物〔I-a〕の反応性誘導体(酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステル、混合酸無水物等)とアミン化合物〔V〕とを、塩基の存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより製することもできる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、プロパンホスホン酸無水物等を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンを用いること

ができるが、本反応を阻害しない上記〔A法〕で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-20~60℃、とりわけ5~40℃で好適に進行する。

【0087】化合物〔I-a〕の活性エステルとしては、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシタル酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはヨニトロフェノールとのエステル等を好適に用いることができる。

【0088】化合物〔I-a〕の酸ハライドとしては、酸塩化物、酸臭化物等を好適に用いることができる。

【0089】また化合物〔I-a〕の活性アミドとしては、イミダゾール等とのアミドを好適に用いることができる。

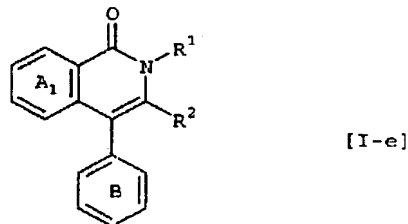
【0090】本発明の目的化合物〔I〕は、上記の如くして得られる化合物の環A上の置換基(基A')及び/または基R'を目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば次の(a法)~(d法)の如く実施することができる。

【0091】(a法):

一般式〔I-e〕

【0092】

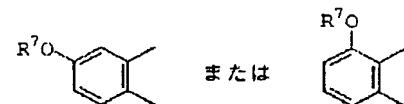
【化26】



【0093】(但し、環A1は式:

【0094】

【化27】

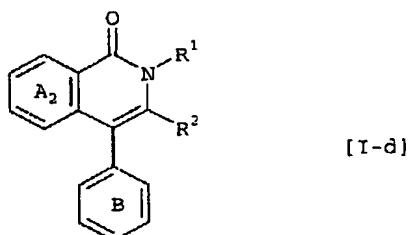


【0095】で示されるベンゼン環であり、R<sup>7</sup>はカルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピリミジル基及びピラジル基から選ばれる基で置換された低級アルキル基、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される目的化合物は、一般式〔I-d〕

【0096】

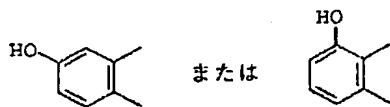
【化28】

19

【0097】(但し、環A<sub>2</sub>は式：

【0098】

【化29】



【0099】で示されるベンゼン環であり、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物またはその塩と、一般式【VI】

【0100】

【化30】

R<sup>7</sup>-X [VI]

【0101】(式中、Xは脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0102】化合物【VI】における脱離基(X)としては、水酸基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基あるいは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等が挙げられる。

【0103】即ち、化合物【I-d】と化合物【VI】との反応は、脱離基Xが水酸基である場合、例えば、光延等の方法(シンセシス(Synthesis), 第1~28頁, 1981年)に準じて行うことができる。具体的には、ジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフルオロエニルホスフィンの存在下、化合物【I-d】と化合物【VI】をテトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等の溶媒中反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、0~60℃、とりわけ、5~40℃で好適に進行する。

【0104】また、化合物【I-d】と化合物【VI】との反応は、化合物【VI】の脱離基が、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、あるいは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子である場合には、塩基の存在下に実施することができる。本反応は、上記塩基と銅触媒の存在下あるいは非存在下で実施することも可能である。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の如き水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド等の如きアルカリ金属アミド、ナトリウムメトキシド、カリウムter-

20

20

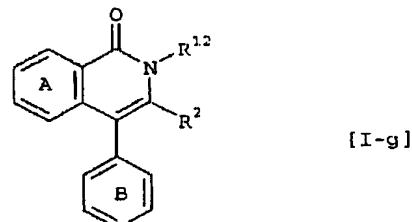
レーブトキシド等の如きアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム等の如き水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の如き炭酸アルカリ金属等の無機塩基や、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を挙げることができる。また、塩基の使用量としては、化合物【I-d】に対して、通常1~5当量、好ましくは、1~2当量用いることができる。銅触媒としては、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、銅粉(0)、酸化銅(I)、臭化銅(II)等が挙げられる。本反応は、例えば、10~160℃、とりわけ、20~120℃で好適に進行する。

【0105】(b法) :

一般式【I-g】

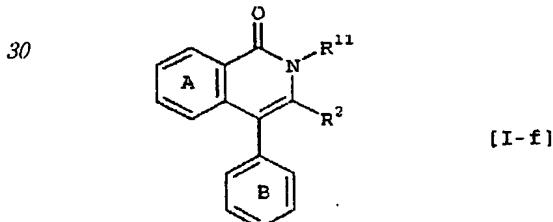
【0106】

【化31】

【0107】(式中、R<sup>12</sup>はアミノ基置換低級アルキル基で置換されたフェニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される目的化合物は、一般式【I-f】

【0108】

【化32】

【0109】(式中、R<sup>11</sup>は保護されたアミノ基で置換された低級アルキル基により置換されたフェニル基、保護されたアミノ基、アミノ基部分が保護された低級アルキルアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物またはその塩における当該アミノ基の保護基を除去することにより製造することができる。

【0110】当該保護基の除去方法は、保護基の種類に応じて適宜選択すればよく、常法(例えば、酸処理、塩基処理、接触還元等)によって実施することができる。本反応は、例えば、0~150℃、とりわけ、5~110℃で好適に進行する。

【0111】(c法) : 一般式【I】で示される環A上の置換基及び/または基R<sup>1</sup>が遊離カルボキシル基を含む有する置換基(例えば、カルボキシル基置換フェニル

基、カルボキシ低級アルキル基等)である目的化合物〔I〕は、環A上の置換基及び/または基R<sup>1</sup>がエステル化されたカルボキシル基を含有する置換基である対応化合物〔I〕を常法により脱エステル化(例えば、エステル残基の種類に応じて水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解、トリフルオロ酢酸、塩化水素、臭化水素等による酸処理、水素雰囲気下、パラジウム(黒)、パラジウム炭素等を用いた還元等)することにより製することができる。本脱エステル反応のうち、塩基による加水分解反応は、例えば、5~70℃、酸処理は、5~80℃、還元は、10~40℃で実施することができる。

【0112】(d法)：一般式〔I〕で示される環A及び/または環B上の置換基が水酸基である目的化合物〔I〕は、環A及び/または環B上の置換基が保護された水酸基である対応化合物〔I〕から当該保護基を除去することにより製することができる。当該保護基の除去は、保護基の種類に応じて酸処理、塩基処理、接触還元等の常法によって実施することができるが、基R<sup>1</sup>がアミノ基または低級アルキルアミノ基或いはアミノ基または低級アルキルアミノ基を含む置換基である場合は、当該アミノ基に保護基(例えば、tert-ブロキカルボニル基の如き低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の如きアリール低級アルコキシカルボニル基、ホルミル、アセチル基、プロピオニル基等の如き低級アルカノイル基等)を導入してから本反応を実施するのが望ましい。本反応は、例えば、0~80℃、とりわけ、5~50℃で好適に進行する。

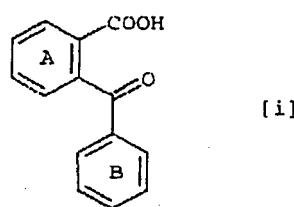
【0113】上記(a法)~(d法)に記載の反応に用いる溶媒は、反応を阻害しない溶媒であれば、特に限定されず、例えばジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホラミド、ベンゼン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、低級アルコール、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、酢酸、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、水またはそれらの混合溶媒を適宜選択して用いることができる。

【0114】前記本発明に係る目的化合物〔I〕の製造に際しては、化合物〔I-a〕、〔I-d〕、〔I-f〕、〔I-I〕、〔I-III〕、〔I-IV〕及び〔V〕は塩の形でも使用することができ、このような塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウムの如きアルカリ金属塩、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩、塩化水素、臭化水素、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、ギ酸、シウ酸、クエン酸、マロン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

【0115】原料化合物〔I-I〕は、例えば、一般式〔i〕

【0116】

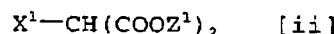
【化33】



【0117】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゾイル安息香酸化合物と一般式〔iii〕

【0118】

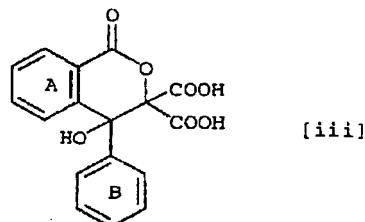
【化34】



【0119】(式中、X<sup>1</sup>は脱離基(例えば、ハロゲン原子等)、Z<sup>1</sup>はカルボキシル基の保護基(例えば、低級アルキル基等)を表す。)で示されるマロン酸化合物とを塩基(例えば、炭酸カリウム等)の存在下、慣用の方法で反応させた後に、生成物から保護基を除去することにより、一般式〔iii〕

【0120】

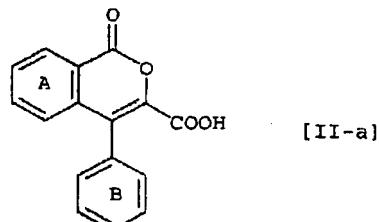
【化35】



【0121】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、次いで該生成物を酸の存在下または非存在下、脱炭酸反応及び脱水反応(例えば、加熱処理等)に付して、一般式〔II-a〕

【0122】

【化36】



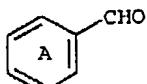
【0123】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とした後、要すれば、当該生成物の3位カルボキシル基を常法によりエステル化またはアミド化することにより基R<sup>2</sup>に変換することにより製することができます。

【0124】なお、ベンゾイル安息香酸化合物〔i〕は、慣用の方法に従って製することができ、例えば、一般式〔iv〕

【0125】

23

【化37】

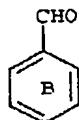


[iv]

【0126】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンズアルデヒド化合物をハロゲン(臭素等)で処理し、得られるO-ハロゲノベンズアルデヒド化合物を酸触媒(例えば、強酸性イオン交換樹脂等)の存在下、アセタール化剤(例えば、オルトギ酸メチルと反応させて、ホルミル基をアセタール化により保護した後、次いで、塩基(n-ブチルリチウム等)の存在下、一般式〔v〕)

【0127】

【化38】

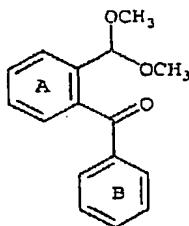


[v]

【0128】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアルデヒド化合物と反応させ、生成物を更に酸化(二酸化マンガン等の酸化剤で処理)して、一般式〔vi〕)

【0129】

【化39】



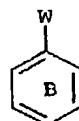
[vi]

【0130】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を得た後、次いで、酸(塩酸、トリフルオロ酢酸、強酸性イオン交換樹脂等)で処理して脱アセタール化した後、更に酸化剤(亜塩素酸ナトリウム等)で処理して製することができる。

【0131】また、上記化合物〔i〕の製造においては、化合物〔v〕に代えて、一般式〔vi〕)

【0132】

【化40】



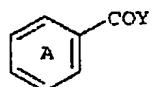
[vii]

【0133】(式中、Wはジ低級アルキル基置換カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、或いはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属と塩を形成しているカルボキシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される安息香酸誘導体を使用することもできる。

【0134】さらに、上記化合物〔i〕は、一般式〔viii〕)

【0135】

【化41】

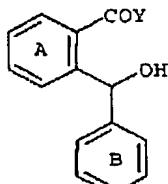


[viii]

【0136】(但し、Yはモノーもしくはジ低級アルキルアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を塩基(s-ブチルリチウム等)の存在下、化合物〔v〕と反応させて、一般式〔ix〕)

【0137】

【化42】

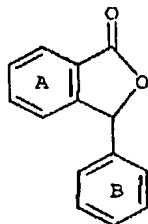


[ix]

【0138】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、該化合物を酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸)の存在下、加熱処理することにより、一般式〔x〕)

【0139】

【化43】



[x]

【0140】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、次いで、当該化合物を塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基)の存在下、酸化剤(過マンガン酸カリウム等)で処理することにより製することができる。

【0141】なお、本発明において、アルキル基とは、炭素数1~16のアルキル基を表わし、このうち、とりわけ炭素数1~8の直鎖状又は分岐鎖状のものが好ましい。低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキレン基とは、炭素数1~6のアルキル基、アルコキシ基及びアルキレン基を表わし、このうち、とりわけ炭素数1~4のものが好ましい。ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を表わす。また、低級アルケニル基、低級アルキニル基及び低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数2~7のアルケニル基、アルキニル基及び低級アルコキシカルボニル基を表し、このうち、とりわけ炭素数2~5の直鎖状又は分岐鎖状のものが好まし

い。低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイル基とは、炭素数1～7のアルキレンジオキシ基及びアルカノイル基を表し、このうち、とりわけ、炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のものが好ましい。更に、シクロ低級アルキル基とは、炭素数3～8のシクロアルキル基を表し、このうち、とりわけ炭素数3～6のものが好ましい。

## \*【0142】

【実施例】上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物〔I〕の具体例（実施例）を下記第1～27表に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

## 【0143】

## 【表1】

\*第1表

実施例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	R <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	物理恒数等	
				物理恒数等	
1	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 106-108 °C	
2	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 166-167 °C	
3	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 112-114 °C	
4	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 168-169 °C	
5	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 176-179 °C	
6	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 140-141 °C	
7	7		-CH <sub>3</sub>	粉末	
8	8		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 157-158 °C	
9	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 129-130 °C	

## 【0144】

## 【表2】

第2表

但し、 $A^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{OCH}_3$

実施例番号	$A^1$ の置換位置	$R^1$	$B^2$	物理恒数等
10	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 196-197 °C
11	7		-OCH <sub>3</sub>	粉末
12	7		-Cl	m.p. 149-150 °C
13	7		-Cl	粉末
14	8		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 105-108 °C
15	8		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 207-209 °C

【表3】

【0145】

第3表

実施例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	R <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	物理恒数等	
				物理恒数等	物理恒数等
16	7		-CH <sub>3</sub>	m.p. 202-203 °C	
17	7		-CH <sub>3</sub>	m.p. 107-109 °C	
18	7		-CH <sub>3</sub>	m.p. 208-210 °C	
19	7		-CH <sub>3</sub>	m.p. 227-229 °C	
20	7		-CH <sub>3</sub>	粉末	
21	7		-Cl	m.p. 170-171 °C	
22	8		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 157-159 °C	
23	8		-OCH <sub>3</sub>	粉末	

【0146】

【表4】

第4表

実施例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	R <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	物理恒数等	
				物理恒数等	物理恒数等
24	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 179-180 °C	
25	7		-CH <sub>3</sub>	粉末	
26	7		-OCH <sub>3</sub>	油状	
27	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 165-168 °C	
28	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 138-140 °C	
29	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 144-146 °C	
30	7		-CH <sub>3</sub>	m.p. 236-238 °C	
31	7		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 136-137 °C	

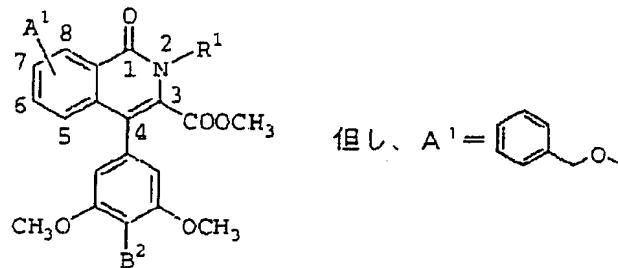
【表5】

第5表

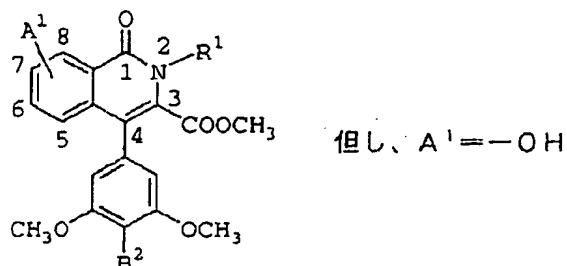
実施例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	R <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	物理恒数等
3 2	7	—NH <sub>2</sub>	—OCH <sub>3</sub>	粉末
3 3	7	—NHCH <sub>3</sub>	—OCH <sub>3</sub>	m.p. 155-156 °C
3 4	7	—NHCH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	m.p. 179-180 °C
3 5	7	—NH <sub>2</sub>	—CH <sub>3</sub>	m.p. 153-156 °C

【0148】

【表6】



第6表

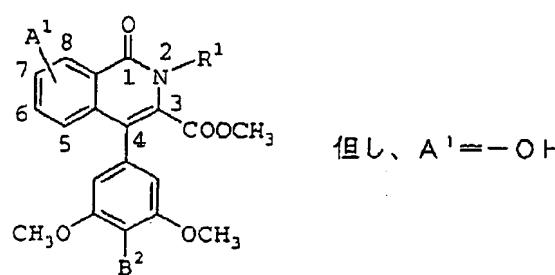
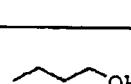
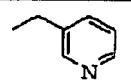
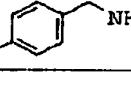
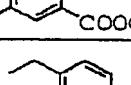
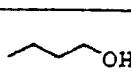
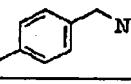
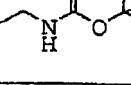
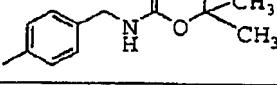
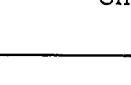


実施例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	R <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	物理恒数等
3 6	7		-OCH <sub>3</sub>	m. p. 238-240 °C
3 7	7		-OCH <sub>3</sub>	m. p. 170-172 °C
3 8	7		-OCH <sub>3</sub>	m. p. 140-142 °C
3 9	7		-OCH <sub>3</sub>	m. p. 198-199 °C
4 0	7		-OCH <sub>3</sub>	m. p. 162-164 °C
4 1	7		-OCH <sub>3</sub>	m. p. 218-220 °C
4 2	7		-OCH <sub>3</sub>	m. p. 203-205 °C
4 3	7		-OCH <sub>3</sub>	m. p. 177-179 °C
4 4	7		-CH <sub>3</sub>	m. p. 205-207 °C

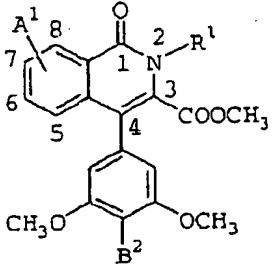
【0 1 4 9】

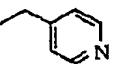
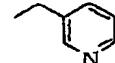
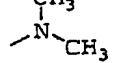
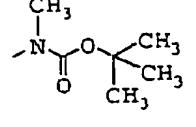
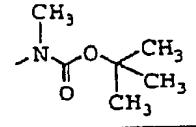
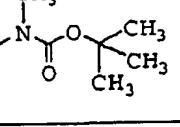
【表 7】

第7表

 但し、A <sup>1</sup> = -OH				
実施例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	R <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	物理恒数等
4 5	7		-CH <sub>3</sub>	m.p. 231-233 °C
4 6	7		-CH <sub>3</sub>	m.p. 233-236 °C
4 7	7		-CH <sub>3</sub>	粉末
4 8	7		-CH <sub>3</sub>	m.p. 170-173 °C
4 9	7		-Cl	m.p. 214-216 °C
5 0	7		-Cl	m.p. 243-245 °C
5 1	7		-Cl	m.p. >250 °C
5 2	8		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 184-186 °C
5 3	8		-OCH <sub>3</sub>	m.p. 150-151 °C

第8表


  
但し、 $A^1 = -OH$

実施例番号	$A^1$ の置換位置	$R^1$	$B^2$	物理恒数等
54	8		$-OCH_3$	m.p. 192-193 °C
55	8		$-OCH_3$	m.p. 171-172 °C
56	7		$-OCH_3$	m.p. 257-259 °C
57	7		$-OCH_3$	粉末
58	7		$-CH_3$	粉末
59	8		$-OCH_3$	m.p. 149-150 °C

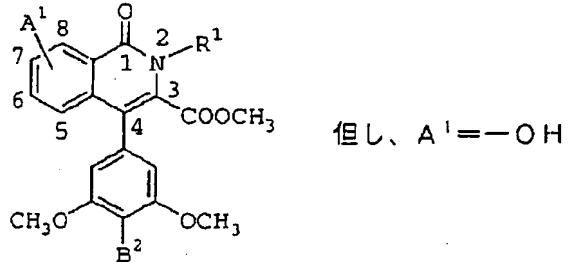
【0151】

【表9】

41

42

第9表



実施例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	R <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	物理恒数等
60	7		-OCH <sub>3</sub>	m. p. 250-251 °C
61	7		-CH <sub>3</sub>	m. p. 255-256 °C
62	7		-Cl	m. p. 257-258 °C

[0152]

【表 10】

第10表

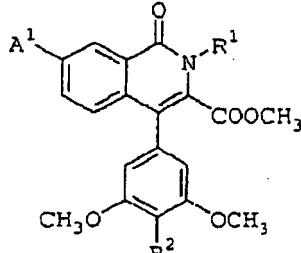
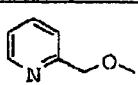
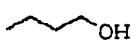
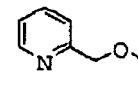
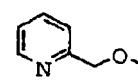
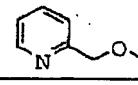
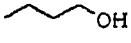
実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	物理恒数等
63*			m.p. 165-168 °C (分解)
64*			粉末
65*			m.p. 170-172 °C (分解)
66*			粉末
67*			粉末
68			m.p. 230-232 °C

\*: 1 塩酸塩

【0153】

【表11】

第11表

				
実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	物理恒数等
69*			-CH <sub>3</sub>	m.p. 195-200 °C (分解)
70*		 COOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	アモルファス
71*		-NHCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	m.p. 231-234 °C (分解)
72*			-Cl	m.p. 199-202 °C (分解)

\*: 1 塩酸塩

【0154】

【表12】

第12表

実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	物理恒数等
73*			粉末
74**			m.p. 194-198 °C (分解)
75**			m.p. 168-170 °C (分解)
76			m.p. 128-131 °C
77*			m.p. 130-135 °C (分解)
78*			m.p. 192-195 °C (分解)
79			m.p. 163-165 °C
80**			m.p. 194-197 °C (分解)
81**			m.p. 170-175 °C (分解)

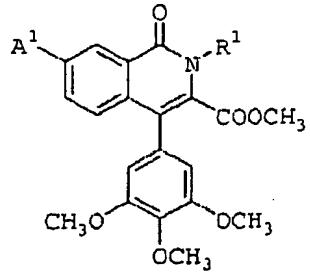
\*: 1 塩酸塩

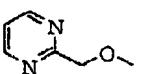
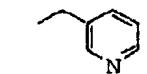
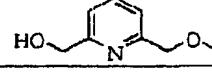
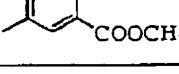
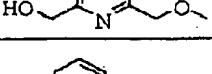
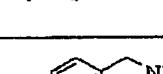
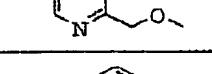
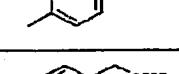
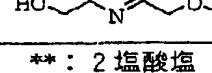
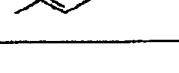
\*\*: 2 塩酸塩

【0155】

【表13】

第13表



実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	物理恒数等
8 2			m.p. 114-116 °C
8 3*			アモルファス
8 4**			粉末
8 5**			m.p. 140-142 °C (分解)
8 6**			粉末

\*: 1 塩酸塩    \*\*: 2 塩酸塩

【0156】

【表14】

第14表

実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	物理恒数等
87 <sup>**</sup>			粉末
88 <sup>**</sup>			粉末
89 <sup>*</sup>			粉末
90 <sup>**</sup>			アモルファス
91 <sup>**</sup>			アモルファス
92 <sup>**</sup>			粉末
93 <sup>**</sup>			m.p. 187-189 °C (分解)

\*: 1 塩酸塩

\*\*: 2 塩酸塩

第15表

実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	物理恒数等
9 4 **			粉末
9 5 **			m.p. 173-180 °C (分解)
9 6 *			粉末
9 7 **			粉末
9 8 **			m.p. 201-203 °C (分解)

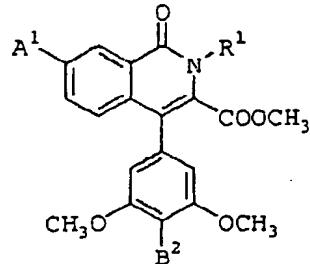
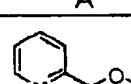
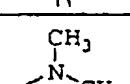
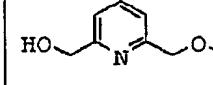
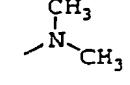
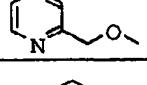
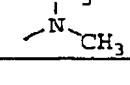
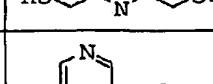
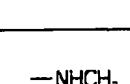
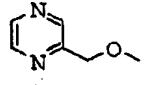
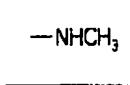
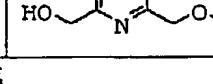
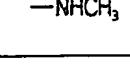
\*: 1 塩酸塩

\*\*: 2 塩酸塩

【0158】

【表16】

第16表

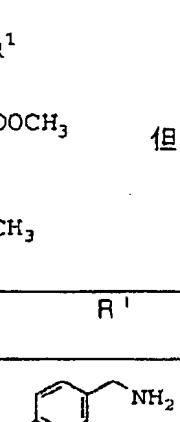
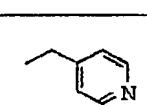
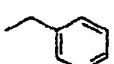
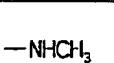
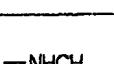
				
実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	物理恒数等
99*			-OCH <sub>3</sub>	m.p. 154-156 °C (分解)
100*			-OCH <sub>3</sub>	粉末
101			-OCH <sub>3</sub>	m.p. 141-143 °C
102*			-OCH <sub>3</sub>	m.p. 179-183 °C (分解)
103			-OCH <sub>3</sub>	m.p. 160-165 °C (分解)
104*			-OCH <sub>3</sub>	m.p. 203-206 °C (分解)

\*: 1 塩酸塩

【0159】

【表17】

第17表

実施例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	R <sup>1</sup>	物理恒数等
105 <sup>**</sup>	8		粉末
106 <sup>**</sup>	8		m.p. 160-165 °C (分解)
107 <sup>**</sup>	8		m.p. 162-165 °C (分解)
108 <sup>*</sup>	8		m.p. 207-209 °C (分解)
109 <sup>*</sup>	7		m.p. 218-222 °C (分解)

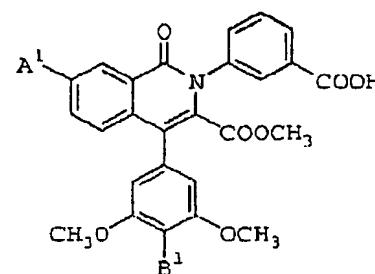
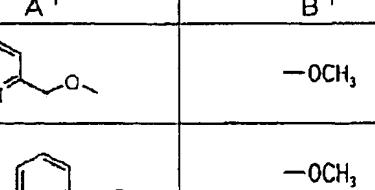
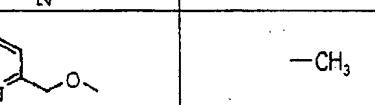
\*: 1 塩酸塩

\*\*: 2 塩酸塩

【0160】

\* \* 【表18】

第18表

実施例番号	A <sup>1</sup>	B <sup>1</sup>	物理恒数等
110 <sup>*</sup>		-OCH <sub>3</sub>	アモルファス
111 <sup>*</sup>		-OCH <sub>3</sub>	アモルファス
112 <sup>*</sup>		-CH <sub>3</sub>	m.p. 185-191 °C (分解)

\*: 1 塩酸塩

【0161】

50 【表19】

第19表

実施例番号	A'の置換位置	R'	物理恒数等
113	7		m.p. 175-177 °C
114	7		m.p. 188-190 °C
115	7		m.p. 141-143 °C
116	7	-CH <sub>3</sub>	m.p. 150-153 °C
117	7	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m.p. 123-125 °C
118	8		m.p. 157-160 °C
119	8		m.p. 197-198 °C
120	8	-CH <sub>3</sub>	m.p. 192-195 °C
121	8	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m.p. 187-189 °C

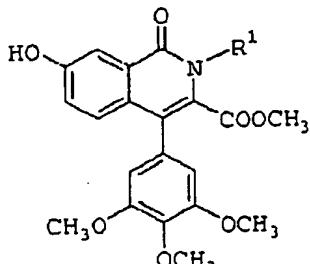
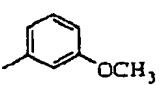
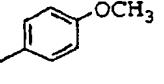
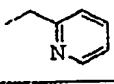
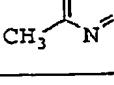
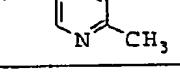
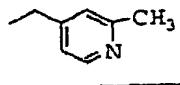
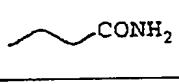
【0162】

【表20】

第20表

実施例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	R <sup>1</sup>	物理恒数等
122	7		m.p. 147-148 °C
123	7		m.p. 171-172 °C
124	7		m.p. 133-135 °C
125	7		m.p. 119-121 °C
126	7		m.p. 203-204 °C
127	8		m.p. 147-149 °C
128	8		粉末
129	8		m.p. 118-120 °C
130	8		m.p. 210-211 °C
131	8		粉末

第21表

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
132		m.p. 231-233 °C
133		m.p. >250 °C
134		m.p. 157-158 °C
135		m.p. 217-218 °C
136		m.p. 228-230 °C (分解)
137	-CH <sub>3</sub>	m.p. 209-211 °C
138	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m.p. 184-186 °C
139		m.p. 110-113 °C (分解)
140		m.p. 236-238 °C

【0164】

【表22】

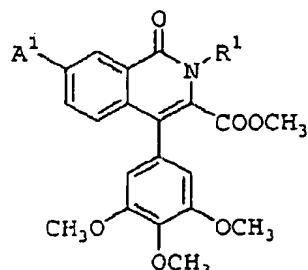
第22表

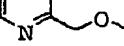
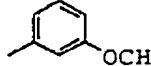
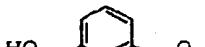
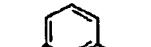
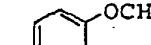
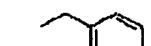
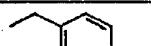
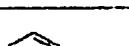
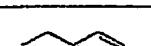
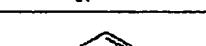
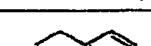
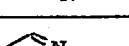
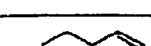
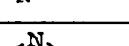
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
141		粉末
142	-CH <sub>3</sub>	粉末
143	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m.p. 155-156 °C
144		m.p. 185-186 °C
145		m.p. 171-173 °C
146		m.p. 190-192 °C
147		m.p. 196-197 °C
148		m.p. 173-174 °C

【0165】

【表23】

第23表



実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	物理恒数等
149 <sup>+</sup>			m. p. 123-124 °C (分解)
150 <sup>+</sup>			m. p. 128-131 °C (分解)
151 <sup>+</sup>			m. p. 193-196 °C (分解)
152 <sup>++</sup>			m. p. 191-192 °C (分解)
153 <sup>++</sup>			m. p. 160-165 °C (分解)
154 <sup>++</sup>			m. p. 170-173 °C (分解)
155 <sup>++</sup>			粉末
156			m. p. 167-168 °C
157			m. p. 161-162 °C

\* : 1 塩酸塩      \*\* : 2 塩酸塩

【表24】

[0166]

第24表

実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	物理恒数等
158			粉末
159			m.p. 148-150 °C
160 <sup>**</sup>			m.p. 156-160 °C (分解)
161			m.p. 146-149 °C
162			m.p. 103-106 °C
163 <sup>*</sup>			粉末

<sup>\*</sup> : 1 塩酸塩    <sup>\*\*</sup> : 2 塩酸塩

【0167】

【表25】

第25表

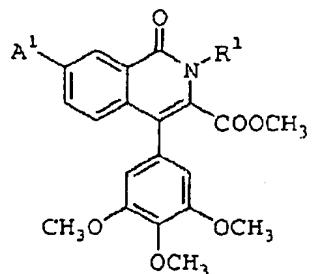
実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	物理恒数等
164			粉末
165			m.p. 137-138 °C
166			m.p. 170-171 °C
167			m.p. 173-174 °C
168*			m.p. 145-148 °C
169*		-CH <sub>3</sub>	m.p. 180-181 °C (分解)
170		-CH <sub>3</sub>	m.p. 168-171 °C
171*		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m.p. 163-164 °C (分解)
172		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m.p. 186-187 °C

\*: 1 塩酸塩

【0168】

【表26】

第26表



実施例番号	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	物理恒数等
173		-NHCH <sub>3</sub>	m.p. 174-175 °C

【0169】

【表27】

第27表

実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等	
174*		m.p.	141-144 °C (分解)
175*		m.p.	168-170 °C
176*		m.p.	215-216 °C (分解)
177*		m.p.	170-173 °C (分解)
178**		m.p.	166-167 °C (分解)
179**			粉末
180**			粉末
181*		m.p.	140-144 °C (分解)
182*		m.p.	142-144 °C (分解)

\*: 1 塩酸塩

\*\*: 2 塩酸塩

## 【0170】実施例 1

(1) 7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸 (参考例14で得られた化合物) 3 g に 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 1.5 ml, N-メチルモルホリン 1.04 ml, 3-アミノプロパノール 6.22  $\mu$ l を加え、80 °C で 3 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-3-カルボキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン 1.62 g を得る。

【0171】(2) 上記(1)で得られた化合物をジメチルホルムアミド 2.0 ml に溶解し、氷冷下で炭酸カリウム 1.3 g, ヨウ化メチル 5.84  $\mu$ l を加え室温で終夜攪拌した後、水および酢酸エチルを加えて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、第1表記載の 7-ベンジルオキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン 1.62 g を得る。

## 【0172】実施例 2~5

参考例14で得られた化合物と対応原料化合物とを実施

例1 (1) 及び (2) と同様に処理することにより、第1表記載の下記化合物を得る。

【0173】 7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例2)

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-メトキシカルボニルエチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例3)

7-ベンジルオキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例4)

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例5)

#### 実施例 6

(1) 参考例14で得られた化合物3gに1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン15ml、2-メトキシエチルアミン1.46gを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで洗浄後、水層に塩酸を加え酸性とし、クロロホルムを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-3-カルボキシ-2-(2-メトキシエチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0174】 (2) 上記(1)で得られた化合物を実施例1(2)と同様に処理することにより、第1表記載の7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-メトキシエチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

#### 【0175】 実施例 7

(1) 7-ベンジルオキシ-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例11で得られた化合物)3gに1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン10ml、N-tert-ブトキシカルボニルヒドラン2.66gを加え、100°Cで終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を10%クエン酸水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-カルボキシ-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0176】 (2) 上記(1)で得られた化合物を実施例1(2)と同様に処理することにより、第1表記載の7-ベンジルオキシ-2-(N-tert-ブトキシカ

ルボニル-N-メチルアミノ)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

#### 【0177】 実施例 8

8-ベンジルオキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例13で得られた化合物)とN-tert-ブトキシカルボニルヒドランとを実施例7(1)及び実施例1(2)記載の方法と同様に処理することにより、第1表記載の8-ベンジルオキシ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

#### 【0178】 実施例 9

(1) 参考例14で得られた化合物と3-ピコリルアミンとを実施例6(1)と同様に処理することにより、7-ベンジルオキシ-3-カルボキシ-2-(3-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0179】 (2) 上記(1)で得られた化合物を酢酸エチル200mlに溶解し、メタノール10ml、次いで2Mトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液3.24mlを加え、室温で15分間攪拌する。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、第1表記載の7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン1.84gを得る。

#### 【0180】 実施例 10

(1) 参考例14で得られた化合物2gに1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン10ml、ジイソプロピルエチルアミン1.81ml、β-アラニンtert-ブチルエステル・塩酸塩1gを加え、80°Cで20分間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、クエン酸水溶液を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)-3-カルボキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0181】 (2) 上記(1)で得られた化合物を実施例1(2)と同様に処理することにより、第2表記載の7-ベンジルオキシ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

#### 【0182】 実施例 11~15

対応原料化合物を実施例10(1)及び実施例1(2)と同様に処理することにより、第2表記載の下記化合物を得る。

【0183】7-ベンジルオキシ-2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例11)  
7-ベンジルオキシ-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例12)

7-ベンジルオキシ-2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例13)  
8-ベンジルオキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例14)

8-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例15)

#### 実施例 16~23

対応原料化合物を実施例10(1)及び実施例9(2)と同様に処理することにより、第3表記載の下記化合物を得る。

【0184】7-ベンジルオキシ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例16)

7-ベンジルオキシ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例17)

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジルメチル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例18)

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例19)

7-ベンジルオキシ-2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例20)

7-ベンジルオキシ-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例21)

8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-4-(3,4,5-トリメト

キシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例22)

8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例23)

#### 実施例 24

(1) 7-ベンジルオキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例10で得られた化合物)3gとN-tert-ブトキシカルボニルヒドラジン2.57gとを実施例7(1)と同様に処理することにより、7-ベンジルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-カルボキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0185】(2) 上記(1)で得られた化合物全ての塩化メチレン-メタノール混合溶液(3:1)80mlに、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩1.37g及び4-ジメチルアミノピリジン80mgを加え、室温で終夜攪拌する。反応液を濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、第4表記載の7-ベンジルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン1.95gを得る。

#### 【0186】実施例 25

実施例7(1)で得られた化合物を実施例24(2)と同様に処理することにより、第4表記載の7-ベンジルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

#### 【0187】実施例 26

実施例24(2)で得られた化合物を実施例1(2)と同様に処理することにより、第4表記載の7-ベンジルオキシ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

#### 【0188】実施例 27

実施例5で得られた化合物220mgをメタノール-テトラヒドロフラン混合溶媒(1:1)16mlに溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液271μlを加え、60℃で3時間攪拌し、さらに2M水酸化ナトリウム水溶液90μlを加え、同温で3時間攪拌する。反応液に、2M塩酸5mlを加え、酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第4表記載の7-ベ

ンジルオキシー-2-(3-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン200mgを得る。

## 【0189】実施例 28

実施例10(2)で得られた化合物150mgをクロロホルム10mlに溶解し、4M塩化水素-酢酸エチル溶液15mlを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第4表記載の7-ベンジルオキシー-2-(2-エトキシカルボニルエチル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン120mgを得る。

## 【0190】実施例 29

実施例10(2)で得られた化合物200mgをクロロホルム10mlに溶解し、4M塩化水素-ジオキサン溶液15mlを加え、室温で終夜攪拌する。反応液を濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え抽出し、水層を分取する。分取した水層に、塩酸を加え酸性にした後、クロロホルムで抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第4表記載の7-ベンジルオキシー-2-(2-カルボキシエチル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン92mgを得る。

## 【0191】実施例 30

実施例19で得られた化合物300mgをメタノール-テトラヒドロフラン混合溶媒(3:2)25mlに懸濁し、2M水酸化ナトリウム水溶液505μlを加え、60℃で13時間攪拌する。反応液に、水及びメタノールを加え、酢酸エチル-ジエチルエーテル混合溶媒(1:1)で洗浄し、水層を分取する。分取した水層に、2M塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第4表記載の7-ベンジルオキシー-2-(3-カルボキシフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン197mgを得る。

## 【0192】実施例 31

(1) 参考例10で得られた化合物1gと1,1-ジメチルヒドラジン2.47mlとの酢酸溶液10mlをアルゴン気流下、130℃で24時間攪拌する。反応液を室温まで戻した後、クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、7-ベンジルオキシー-3-カルボキシー-2-ジメチルアミノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0193】(2) 上記(1)で得られた化合物を実施例1(2)と同様に処理することにより、第4表記載の

7-ベンジルオキシー-2-ジメチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン0.9gを得る。

## 【0194】実施例 32

実施例24(2)で得られた化合物186mgのクロロホルム溶液2mlに、4M塩化水素-酢酸エチル溶液10mlを加え、室温で4時間攪拌する。反応液を濃縮することにより、第5表記載の2-アミノ-7-ベンジルオキシー-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン86mgを得る。

## 【0195】実施例 33~35

対応原料化合物を実施例32記載の方法と同様に処理することにより、第5表記載の下記化合物を得る。

【0196】7-ベンジルオキシー-3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例33)

7-ベンジルオキシー-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-1(2H)-イソキノリノン(実施例34)

2-アミノ-7-ベンジルオキシー-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例35)

## 実施例 36

実施例4で得られた化合物2.07gのジオキサン溶液20mlに濃塩酸20mlを加え95℃で40分間攪拌する。反応液を室温まで戻した後、2M水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=1:3)で精製することにより、第6表記載の7-ヒドロキシー-2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン708mgを得る。

## 【0197】実施例 37

実施例1(2)で得られた化合物1.2gのテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)100ml混合溶液に、10%パラジウム炭素500mgを窒素雰囲気下で加えた後、1時間接触還元(水素圧1気圧)する。パラジウム炭素をろ去し、ろ液を留去後、残渣にジイソプロピルエーテル及びn-ヘキサンを加え結晶化することにより、第6表記載の7-ヒドロキシー-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン0.95gを得る。

## 【0198】実施例 38~59

対応原料化合物を実施例37記載の方法と同様に処理することにより、第6~8表記載の下記化合物を得る。

【0199】 7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン  
(実施例38)

7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-メトキシエチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例39)

7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例40)

7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例41)

7-ヒドロキシ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例42)

2-(4-アミノメチルフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例43)

4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例44)

4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例45)

4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例46)

2-(4-アミノメチルフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例47)

4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例48)

4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例49)

4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例50)

2-(4-アミノメチルフェニル)-4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例51)

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-8-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例52)

8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例53)

8-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例54)

8-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例55)

2-ジメチルアミノ-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例56)

2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例57)

2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(実施例58)

2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-8-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例59)

#### 実施例 60

実施例43で得られた化合物678mgのメタノール-テトラヒドロフラン混合溶液(2:1)15mlにジ-tert-ブチルジカルボネート332mgを加え、室温で10分間攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加え、抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第9表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン683mgを得る。

#### 【0200】実施例 61~62

対応原料化合物を実施例60記載の方法と同様に処理することにより、第9表記載の下記化合物を得る。

【0201】2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メト

キシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノン (実施例 6 1)

2- [4- (1-エチル-3-ブトキシカルボニルアミノメチル) フェニル] -4- (4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) -7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノン (実施例 6 2)

実施例 6 3

(1) 実施例 3 7 で得られた化合物 200mg のジメチルホルムアミド溶液 10ml に、2-ピコリルクロライド・1 塩酸塩 8.1. 5mg 及び炭酸カリウム 137mg を加え、50℃で 8 時間攪拌する。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製することにより、2- (3-ヒドロキシプロピル) -3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリジルメトキシ) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0202】 (2) 上記 (1) で得られた化合物のクロロホルム溶液 5ml に、4M 塩化水素-ジオキサン溶液 5ml を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液を濃縮後、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第 10 表記載の 2- (3-ヒドロキシプロピル) -3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリジルメトキシ) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 219mg を得る。

【0203】 実施例 6 4~7 2

対応原料化合物を実施例 6 3 (1) 及び (2) 記載の方法と同様に処理することにより、第 10 表及び第 11 表記載の下記化合物を得る。

【0204】 2- (3-ヒドロキシメチルフェニル) -3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリジルメトキシ) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 6 4)

3-メトキシカルボニル-2- (2-メトキシエチル) -7- (2-ピリジルメトキシ) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 6 5)

3-メトキシカルボニル-2- (3-メトキシカルボニルフェニル) -7- (2-ピリジルメトキシ) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 6 6)

2- (2-カルボキシエチル) -3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリジルメトキシ) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 6 7)

7- (3-カルボキシベンジルオキシ) -2- (2-カルボキシエチル) -3-メトキシカルボニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン (実施例 6 8)

4- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -2- (3-ヒドロキシプロピル) -3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリジルメトキシ) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 6 9)

4- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-メトキシカルボニル-2- (3-メトキシカルボニルフェニル) -7- (2-ピリジルメトキシ) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 7 0)

4- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-7- (2-ピリジルメトキシ) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 7 1)

4- (4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) -2- (3-ヒドロキシプロピル) -3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリジルメトキシ) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 7 2)

実施例 7 3

(1) 実施例 3 7 で得られた化合物 400mg のテトラヒドロフラン溶液 40ml に、2, 6-ビス (ヒドロキシメチル) ピリジン 628mg 及びトリフェニルホスファイン 355mg を加え、室温で攪拌する。次いで、アゾジカルボン酸ジエチル 213μl を加えて室温で 10 分間攪拌する。反応液を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 15 : 1) で精製することにより、7- [(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル) メトキシ] -2- (3-ヒドロキシプロピル) -3-メトキシカルボニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0205】 (2) 上記 (1) で得られた目的化合物を実施例 6 3 (2) 記載の方法と同様に処理することにより、第 12 表記載の 7- [(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル) メトキシ] -2- (3-ヒドロキシプロピル) -3-メトキシカルボニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩 299mg を得る。

【0206】 実施例 7 4~10 4

対応原料化合物を実施例 7 3 (1) または実施例 7 3 (1) 及び実施例 6 3 (2) 記載の方法と同様に処理することにより、第 12~16 表記載の下記化合物を得る。

【0207】 3-メトキシカルボニル-2- (4-ピリジルメチル) -7- (2-ピリジルメトキシ) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1 (2H) -イソキノリノン・2 塩酸塩 (実施例 7 4)

7- [(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル) メトキシ] -3-メトキシカルボニル-2- (4-ピリジルメチル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル)

ル) - 1 (2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 75)

3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-7-(2-ピリミジニルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン (実施例 76)

7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 77)

7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-2-(2-メトキシエチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 78)

3-メトキシカルボニル-2-(2-メトキシエチル)-7-(2-ピラジニルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン (実施例 79)

3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 80)

7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 81)

3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-7-(2-ピリミジニルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン (実施例 82)

7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 83)

2-(2-カルボキシエチル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 84)

2-(4-アミノメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 85)

2-(4-アミノメチルフェニル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 86)

エニル)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 86)

4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-7-(2-ピリジルメトキシ)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 87)

10 4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 88)

4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 89)

20 4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-7-(2-ピリジルメトキシ)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 90)

4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 91)

30 2-(4-アミノメチルフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 92)

2-(4-アミノメチルフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチル)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 93)

40 4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 94)

4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-7-(2-ピリジルメトキシ)-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 95)

4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-1(2H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例 96)

2-(4-アミノメチルフェニル)-4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-[(6-ヒドロ

キシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(実施例97)

2-(4-アミノメチルフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(実施例98)

2-ジメチルアミノ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(実施例99)

2-ジメチルアミノ-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(実施例100)

2-ジメチルアミノ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピラジニルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例101)

7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(実施例102)

3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-7-(2-ピラジニルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(実施例103)

4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(実施例104)

実施例 105

(1) 62.5%水素化ナトリウム16.7mgのジメチルホルムアミド懸濁液5mlに、実施例52で得られた化合物234mgを0℃で加え、10分間攪拌する。次いで、2-ピコリルクロライド・塩酸塩85mg及び炭酸カリウム71mgのジメチルホルムアミド懸濁液5mlを同温で加え、50℃で終夜攪拌する。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル:ヘキサン=3:1)で精製することにより、2-[(4-(4-アミノメチルフェニル)メトキシ)-3-メトキシカルボニル-8-(2-ピリジルメチル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0208】(2)上記(1)で得られた化合物を実施例63(2)記載の方法と同様に処理することにより、第17表記載の2-(4-アミノメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(2-ピリジルメチル)-

4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩128mgを得る。

【0209】実施例 106~109

対応原料化合物を実施例105(1)及び実施例63

(2)記載の方法と同様に処理することにより、第17表記載の下記化合物を得る。

【0210】3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-8-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(実施例106)

3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-8-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(実施例107)

3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-8-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(実施例108)

3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(実施例109)

実施例 110

(1) 実施例66で得られた化合物245mgのメタノール-テトラヒドロフラン(1:1)混合溶液10mlに、2M水酸化ナトリウム水溶液401μl加え、60℃で4時間攪拌する。反応液に、2M塩酸410μlを加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を洗浄、洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、2-(3-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0211】(2)上記(1)で得られた目的化合物を実施例63(2)記載の方法と同様に処理することにより、第18表記載の2-(3-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩215mgを得る。

【0212】実施例 111~112

対応原料化合物を実施例110(1)及び実施例63

(2)記載の方法と同様に処理することにより、第18表記載の下記化合物を得る。

【0213】2-(3-カルボキシフェニル)-7-[(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メトキシ]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(実施例111)

2-(3-カルボキシフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチル)-1(2H)-イソキ

ノリノン・塩酸塩（実施例112）

実施例 113～121

対応原料化合物を実施例1(1)及び(2)記載の方法と同様に処理することにより、第19表記載の下記化合物を得る。

【0214】7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- (3-メトキシフェニル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例113）

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- (4-メトキシフェニル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例114）

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- (2-メトキシフェニル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例115）

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-メチル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例116）

7-ベンジルオキシ-2-エチル-3-メトキシカルボニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例117）

8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- (3-メトキシフェニル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例118）

8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- (4-メトキシフェニル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例119）

8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-メチル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例120）

8-ベンジルオキシ-2-エチル-3-メトキシカルボニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例121）

実施例 122～130

対応原料化合物を実施例6(1)及び実施例9(2)記載の方法と同様に処理することにより、第20表記載の下記化合物を得る。

【0215】7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- (2-ピリジルメチル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例122）

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- [(2-メチルピリジン-3-イル) メチル] -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例123）

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-

[(6-メチルピリジン-3-イル) メチル] -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例124）

7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- [(2-メチルピリジン-4-イル) メチル] -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例125）

7-ベンジルオキシ-2- (2-カルバモイルエチル) -3-メトキシカルボニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例126）

8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- [(2-メチルピリジン-3-イル) メチル] -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例127）

8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- [(6-メチルピリジン-3-イル) メチル] -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例128）

20 8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2- [(2-メチルピリジン-4-イル) メチル] -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例129）

8-ベンジルオキシ-2- (2-カルバモイルエチル) -3-メトキシカルボニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例130）

実施例 131

対応原料化合物を実施例31(1)及び実施例1(2)記載の方法と同様に処理することにより、第20表記載の8-ベンジルオキシ-2-ジメチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノンを得る。

【0216】実施例 132～148

対応原料化合物を実施例37記載の方法と同様に処理することにより、第21及び22表記載の下記化合物を得る。

【0217】7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2- (3-メトキシフェニル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例132）

7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2- (4-メトキシフェニル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例133）

7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2- (2-ピリジルメチル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2 (1H) -イソキノリノン（実施例134）

7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2- [(2-

–メチルピリジン–3–イル) メチル] –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 135)  
 7–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–2– [(6–メチルピリジン–3–イル) メチル] –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 136)  
 7–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–2–メチル–4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 137)  
 2–エチル–7–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 138)  
 7–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–2– [(2–メチルピリジン–4–イル) メチル] –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 139)  
 2–(2–カルバモイルエチル) –7–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 140)  
 8–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–2– (3–メトキシフェニル) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 141)  
 8–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–2–メチル–4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 142)  
 2–エチル–8–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 143)  
 8–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–2– [(2–メチルピリジン–3–イル) メチル] –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 144)  
 8–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–2– [(6–メチルピリジン–3–イル) メチル] –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 145)  
 8–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–2– [(2–メチルピリジン–4–イル) メチル] –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 146)  
 2–(2–カルバモイルエチル) –8–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 147)  
 2–ジメチルアミノ–8–ヒドロキシ–3–メトキシカルボニル–4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 148)

実施例 149~173

対応原料化合物を実施例 63 (1) もしくは実施例 63 (1) 及び (2) または実施例 73 (1) もしくは実施例 73 (1) 及び実施例 63 (2) 記載の方法と同様に処理することにより、第 23~26 表記載の下記化合物を得る。

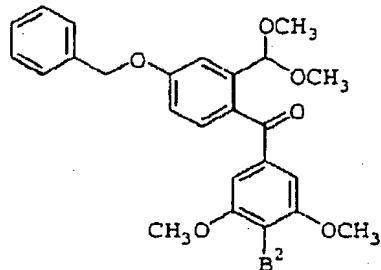
【0218】3–メトキシカルボニル–2– (3–メトキシフェニル) –7– (2–ピリジルメトキシ) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 149)  
 7– [(6–ヒドロキシメチルピリジン–2–イル) メトキシ] –3–メトキシカルボニル–2– (3–メトキシフェニル) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 150)  
 3–メトキシカルボニル–2– (4–メトキシフェニル) –7– (2–ピリジルメトキシ) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン・塩酸塩 (実施例 151)  
 3–メトキシカルボニル–2– [(2–メチルピリジン–3–イル) メチル] –7– (2–ピリジルメトキシ) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン・2 塩酸塩 (実施例 152)  
 3–メトキシカルボニル–2– [(6–メチルピリジン–3–イル) メチル] –7– (2–ピリジルメトキシ) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン・2 塩酸塩 (実施例 153)  
 3–メトキシカルボニル–2– (2–ピリジルメチル) –7– (2–ピリジルメトキシ) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン・2 塩酸塩 (実施例 154)  
 7– [(6–ヒドロキシメチルピリジン–2–イル) メトキシ] –3–メトキシカルボニル–2– (2–ピリジルメチル) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン・2 塩酸塩 (実施例 155)  
 3–メトキシカルボニル–2– [(2–メチルピリジン–3–イル) メチル] –7– (2–ピリミジニルメトキシ) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 156)  
 3–メトキシカルボニル–2– [(2–メチルピリジン–3–イル) メチル] –7– (2–ピラジニルメトキシ) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 157)  
 3–メトキシカルボニル–2– [(6–メチルピリジン–3–イル) メチル] –7– (2–ピリミジニルメトキシ) –4– (3, 4, 5–トリメトキシフェニル) –2 (1H) –イソキノリノン (実施例 158)  
 3–メトキシカルボニル–2– [(6–メチルピリジン–3–イル) メチル] –7– (2–ピラジニルメトキ

シ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例169)  
 3-メトキシカルボニル-2- [(2-メチルピリジン-4-イル)メチル] - 7 - (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例160)  
 3-メトキシカルボニル-2- [(2-メチルピリジン-4-イル)メチル] - 7 - (2-ピリミジニルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例161)  
 3-メトキシカルボニル-2- [(2-メチルピリジン-4-イル)メチル] - 7 - (2-ピラジニルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例162)  
 2- (2-カルバモイルエチル) - 3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例163)  
 2- (4-アミノメチルフェニル) - 3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリミジニルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例164)  
 2- (3-ヒドロキシプロビル) - 3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリミジニルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例165)  
 3-メトキシカルボニル-2- (3-メトキシフェニル) - 7 - (2-ピリミジニルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例166)  
 3-メトキシカルボニル-2- (3-メトキシフェニル) - 7 - [(6-メチルピリミジン-4-イル)メトキシ] - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例167)  
 3-メトキシカルボニル-2- (3-メトキシフェニル) - 7 - [(2-メチルピリミジン-4-イル)メトキシ] - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例168)  
 3-メトキシカルボニル-2-メチル-7- (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例169)  
 3-メトキシカルボニル-2-メチル-7- (2-ピリミジニルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例170)  
 2-エチル-3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例171)

2-エチル-3-メトキシカルボニル-7- (2-ピリミジニルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例172)  
 3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-7- (2-ピリミジニルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例173)  
 実施例 174~182  
 対応原料化合物を実施例105(1)及び実施例63(2)記載の方法と同様に処理することにより、第27表記載の下記化合物を得る。  
 【0219】 3-メトキシカルボニル-2- (3-メトキシフェニル) - 8 - (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例174)  
 2- (3-ヒドロキシプロビル) - 3-メトキシカルボニル-8- (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例175)  
 3-メトキシカルボニル-2-メチル-8- (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例176)  
 2-エチル-3-メトキシカルボニル-8- (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例177)  
 3-メトキシカルボニル-2- [(2-メチルピリジン-3-イル)メチル] - 8 - (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例178)  
 3-メトキシカルボニル-2- [(6-メチルピリジン-3-イル)メチル] - 8 - (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例179)  
 3-メトキシカルボニル-2- [(2-メチルピリジン-4-イル)メチル] - 8 - (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・2塩酸塩 (実施例180)  
 2- (2-カルバモイルエチル) - 3-メトキシカルボニル-8- (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン (実施例181)  
 2-ジメチルアミノ-3-メトキシカルボニル-8- (2-ピリジルメトキシ) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2 (1H) - イソキノリノン・塩酸塩 (実施例182)  
 参考例 1  
 5-ベンジルオキシ-2-プロモベンズアルデヒドジメ

チルアセタール337gをテトラヒドロフラン1.5Lに溶解し窒素気流下-78℃に冷却する。この溶液にノルマルブチルリチウム191mlをゆっくり滴下し、滴下終了後、15分間攪拌する。この溶液にN,N-ジメチル-3,4,5-トリメトキシベンズアミド227gのテトラヒドロフラン700ml溶液を滴下する。反応温度を-45℃まで徐々に昇温させ、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水にあけ酢酸エチルにて抽出、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去する。析出晶をジエチルエーテルにて濾取する。\*10 【表28】

第28表



参考例番号	B <sup>2</sup>	物理恒数等
1	-OCH <sub>3</sub>	m.p. 230-231 °C
2	-CH <sub>3</sub>	m.p. 134-136 °C
3	-Cl	m.p. 162-164 °C

## 【0222】参考例 4

N-メチル-2-メトキシメトキシベンズアミド14.4gのテトラヒドロフラン730ml溶液を-70℃に冷却し、sec-ブチルリチウムのシクロヘキサン溶液(1.3M)125mlを20分間で滴下する。-60℃で30分間攪拌させた後、3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド14.5gのテトラヒドロフラン100ml溶液を10分間で滴下する。同温で1時間攪拌さ

せた後、反応液に水を加えて酢酸エチル100mlで抽出し、抽出液を洗浄、乾燥する。溶媒を留去し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第29表記載のN-メチル-6-[ヒドロキシ-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]-2-メトキシメトキシベンズアミド13.6gを得る。

## 【0223】

## 【表29】

第29表

参考例番号	B <sup>2</sup>	物理恒数等
4	-OCH <sub>3</sub>	m.p. 72-74 °C

## 【0224】参考例 5

参考例4で得られた化合物17.0 gにジオキサン6.8 ml、濃塩酸1.7 mlを加え100°Cで20分間攪拌する。水及び酢酸エチル200 mlを加えて酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化する。更に、得られた粗結晶をジメチルホルムアミド90 ml、炭酸カリウム3.3 g、臭化ベンジル4.14 gを加え、室温で2時間攪拌\*

\* 振する。水及び酢酸エチル200 mlを加えて酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第30表記載の7-ベンジルオキシー-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)フタライド7.68 gを得る。

## 20 【0225】

【表30】

第30表

参考例番号	B <sup>2</sup>	物理恒数等
5	-OCH <sub>3</sub>	m.p. 148-149 °C

## 【0226】参考例 6

参考例1で得られた化合物38.2 gをテトラヒドロフラン2 Lに溶解し、2 M塩酸200 mlを加えて室温下、終夜攪拌する。反応終了後、溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加えて攪拌する。析出結晶をろ別し、ろ液から酢酸エチル層を分取して、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣及びろ別した析出結晶をジオキサン3 Lに溶解し、レゾルシノール9.6.2 g、酢酸緩衝溶液(pH 3.8)1 Lを加える。この溶液に亜塩素酸ナトリウム7.9 gの水溶液1 Lをゆっくり滴下し、室温下、終夜攪拌する。反応後濃塩酸を加えてpH 1とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルにて結晶化し、結晶をろ取することにより、下記第31表記載の5-ベンジルオキシー

2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)安息香酸26.3 gを得る。

## 【0227】参考例 7~8

40 対応原料化合物を参考例6と同様に処理することにより、下記第31表記載の化合物を得る。

## 【0228】参考例 9

参考例5で得られた化合物7.5 gにピリジン3.4 ml、1.5%水酸化カリウム水溶液6.8 mlを加え80°Cに加温し、過マンガン酸カリウム4.37 gを数回に分けて固体のまま加える。同温で1.5時間攪拌させた後、不溶物をろ別する。ろ液に氷冷下、濃塩酸7.0 ml、酢酸エチル100 mlを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥する。溶媒を留去し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第31表記載の6-ベンジルオ

101

102

キシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) 安息香酸 **\*【0229】**  
安息香酸 5. 75 g を得る。

\* 【表31】

第31表

参考例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	B <sup>2</sup>	物理恒数等
6	5	-OCH <sub>3</sub>	m. p. 161-162 °C
7	5	-CH <sub>3</sub>	m. p. 173-175 °C
8	5	-Cl	m. p. 173-175 °C
9	6	-OCH <sub>3</sub>	m. p. 153-155 °C

## 【0230】参考例 10

参考例 6 で得られた化合物 263 g のジメチルホルムアミド 1. 2 L 溶液に炭酸カリウム 190 g、プロモマロン酸ジ-tert-ブチルエステル 212 g を加え室温で 3 時間攪拌する。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣に 4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 1. 5 L を加え、室温で終夜攪拌する。反応液を濃縮し、ジオキサンを加え共沸する。残渣を酢酸 400 ml 及びジオキサン 800 ml

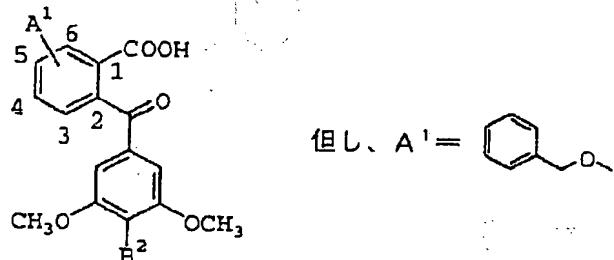
混液に溶解し、3 時間加熱還流する。析出晶をろ取し、洗浄、乾燥することにより、下記第32表記載の 7-ベンジルオキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソクマリン-3-カルボン酸 185 g を得る。

## 30 【0231】参考例 11~13

対応原料化合物を参考例 10 と同様に処理することにより、下記第32表記載の化合物を得る。

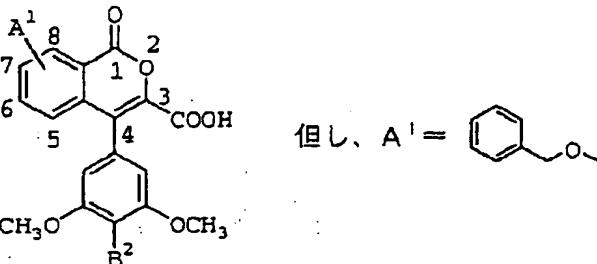
## 【0232】

## 【表32】



第32表

参考例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	B <sup>2</sup>	物理恒数等	
			物理常数	参考文献
10	7	-OCH <sub>3</sub>	m.p. 236-238 °C	
11	7	-CH <sub>3</sub>	m.p. 245-246 °C	
12	7	-Cl	m.p. >250 °C	
13	8	-OCH <sub>3</sub>	m.p. 212-214 °C	



## 【0233】参考例 14

参考例10で得られた化合物400gをテトラヒドロフラン3L及びメタノール750mlに溶解し、氷冷下、2M水酸化ナトリウム水溶液866mlを加え、2時間攪拌する。テトラヒドロフラン及びメタノールを留去後、残る水層を濃塩酸でpH2に調製し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第33表記載の化合物を得る。

4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸404gを得る。

## 【0234】参考例 15~17

対応化合物を参考例14と同様に処理することにより、下記第33表記載の化合物を得る。

30 【0235】

【表33】

第33表

参考例番号	A <sup>1</sup> の置換位置	B <sup>2</sup>	物理恒数等	
			性質	物理常数
14	7	-OCH <sub>3</sub>		m.p. 105-106 °C
15	7	-CH <sub>3</sub>		m.p. 129-134 °C
16	7	-Cl		m.p. 146-148 °C
17	8	-OCH <sub>3</sub>		m.p. 118-120 °C

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. 7-00000000000000000000000000000000 識別記号

A 6 1 K 31/505

A B N

A C B

C 0 7 D 401/06

2 1 3

401/12 2 1 3

2 4 1

401/14 2 1 3

2 3 9

2 4 1

F ターム (参考) 4C034 AN01

4C063 AA01 AA03 BB03 BB08 CC15

CC29 CC34 DD12 DD15 EE01

4C086 AA03 BC30 BC42 GA08 MA04

NA14 ZA12 ZA15 ZA36 ZA54

ZA59 ZC02

F I テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/505

A B N

A C B

C 0 7 D 401/06

2 1 3

401/12 2 1 3

2 4 1

401/14 2 1 3

2 3 9

2 4 1